

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**VALOR DE LA CONCENTRACIÓN DE CITRULINA  
PLASMÁTICA COMO BIOMARCADOR DE MASA  
ENTEROCITARIA FUNCIONAL. APLICACIONES EN EL  
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y EN EL TRASPLANTE  
INTESTINAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por

**RAQUEL VECINO LÓPEZ**

Bajo la dirección del profesor doctor

**GERARDO PRIETO BOZANO**

Madrid 2015



Mi agradecimiento a todos los participantes de la Unidad de Rehabilitación Intestinal del Hospital Infantil La Paz, en especial a los pequeños pacientes y sus familias que se esfuerzan cada día por salir adelante. Agradecer al Dr. Gerardo Prieto Bozano y a la Dra. Esther Ramos Boluda el haber hecho posible esta tesis y apoyarme en todo momento, tanto en lo profesional como en lo personal.

Gracias a la enfermería de la planta por su continua disposición, al Dr. Ángel Hernanz Macías por facilitar todo el trabajo de laboratorio y a Dña. Rosario Madero Jarabo por su incondicional apoyo en todo el estudio estadístico con un agradable toque musical.

Finalmente expresar mi gratitud a mi familia, que valora tanto mi trabajo y esfuerzo.





*A Lucía, por su sonrisa*  
*A Ángel, por su paciencia y cariño*



# ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. FRACASO INTESTINAL Y SÍNDROME DE INTESTINO CORTO ....</b>	<b>3</b>
<b>a. Conceptos de fracaso intestinal y síndrome de intestino corto .....</b>	<b>3</b>
<b>b. Aspectos fisiopatológicos. Adaptación intestinal.....</b>	<b>5</b>
<b>c. Manejo médico del síndrome de intestino corto .....</b>	<b>10</b>
<b>d. Complicaciones y su tratamiento .....</b>	<b>13</b>
<b>e. Pronóstico del síndrome de intestino corto .....</b>	<b>19</b>
<b>f. Manejo quirúrgico del síndrome de intestino corto .....</b>	<b>21</b>
<b>g. Trasplante intestinal .....</b>	<b>25</b>
- Reseña histórica .....	25
- Modalidades del trasplante intestinal .....	26
- Indicaciones del trasplante intestinal .....	30
- Manejo post-trasplante .....	32
- Estado actual del trasplante intestinal .....	35
<b>h. Programas de rehabilitación intestinal .....</b>	<b>40</b>
<b>1.2. CITRULINA PLASMÁTICA COMO BIOMARCADOR DE FUNCIÓN INTESTINAL .....</b>	<b>43</b>
<b>a. Biomarcadores de función intestinal .....</b>	<b>43</b>

b.	El metabolismo interorgánico de la citrulina plasmática .....	45
c.	Determinación e interpretación de los niveles de citrulina plasmática .....	50
d.	Citrulina plasmática como biomarcador de función intestinal en niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto .....	52
e.	Aplicaciones de la citrulina plasmática como biomarcador en otras patologías digestivas .....	62
-	Citrulina plasmática en receptores de trasplante intestinal .....	63
-	Citrulina plasmática en pacientes con atrofia vellositaria .....	72
-	Citrulina plasmática en pacientes hemato-oncológicos con enteropatías actínica o por quimioterapia .....	79
-	Citrulina plasmática en pacientes con enfermedad de Crohn .....	82
f.	Cuadro resumen de la interpretación del valor de la citrulina plasmática en distintas situaciones clínica .....	85
g.	Otras aplicaciones médicas de la citrulina .....	86
-	Proteínas citrulinadas .....	86
-	Uso farmacológico de la citrulina .....	87
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>91</b>
<b>2.1.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....</b>	<b>93</b>
<b>2.2.</b>	<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO .....</b>	<b>94</b>
<b>2.3.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>95</b>

<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	97
<b>3.1. PACIENTES</b>	99
<b>3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	100
a. Primera fase de estudio	100
b. Segunda fase de estudio	102
<b>3.3. DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL         REMANENTE INTESTINAL</b>	106
<b>3.4. TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS EN SANGRE</b>	106
a. Procesamiento de la muestra	106
b. Método de determinación de aminoácidos en sangre	107
c. Niveles de referencia de citrulina plasmática	107
<b>3.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO</b>	108
<b>4. RESULTADOS</b>	111
<b>4.1. PRIMERA FASE DE ESTUDIO</b>	113
<b>4.2. SEGUNDA FASE DE ESTUDIO</b>	119
a. Características demográficas	119
b. Características del síndrome de intestino corto	120
c. Factores pronósticos del fracaso intestinal	122

d.	Determinación de la concentración de citrulina plasmática .....	125
-	Determinación aislada de citrulina plasmática .....	126
-	Determinación seriada de citrulina plasmática .....	133
e.	Evolución de los pacientes .....	135
f.	Análisis pronóstico del fracaso intestinal .....	138
-	Utilidad pronóstica de la determinación aislada de citrulina plasmática .....	142
-	Utilidad pronóstica de la determinación seriada de citrulina plasmática.....	145
4.3.	SUBESTUDIO EN TRASPLANTADOS INTESTINALES .....	147
5.	DISCUSIÓN .....	153
5.1.	CARÁCTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS .....	155
5.2.	EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES Y UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA CITRULINA PLASMÁTICA EN EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO .....	159
5.3.	DETERMINACIÓN DE CITRULINA PLASMÁTICA DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRANSPLANTE INTESTINAL .....	166
6.	CONCLUSIONES .....	169
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	173

# ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos clínicos e histológicos en IFALD

Tabla 2. Características de edad y sexo (estudio preliminar)

Tabla 3. Valor de la citrulina plasmática (estudio preliminar)

Tabla 4. Datos de la longitud del remanente intestinal y de la preservación de la VIC (estudio preliminar)

Tabla 5. Datos de la longitud del remanente intestinal y de la preservación de la VIC (estudio principal)

Tabla 6. Edad en la que se establece el fracaso intestinal (estudio principal)

Tabla 7. Tipo de circuito anatómico postquirúrgico (estudio principal)

Tabla 8. Datos de preservación del colon (estudio principal)

Tabla 9. Calidad funcional del remanente intestinal (estudio principal)

Tabla 10. Datos del grado de hepatopatía a la inclusión en el estudio (estudio principal)

Tabla 11. Concentración de citrulina plasmática y de otros aminoácidos relacionados con su metabolismo (glutamina, arginina y ornitina) (estudio principal)

Tabla 12. Porcentaje del aporte calórico total en forma de nutrición parenteral (estudio principal)

Tabla 13. Evolución de los pacientes por grupo pronóstico

Tabla 14. Datos referentes a la edad en la que se consigue la autonomía digestiva y el tiempo de adaptación

Tabla 15. Datos referentes a los factores pronósticos en cada uno de los tipos de fracaso intestinal

Tabla 16. Datos relativos a los factores edad de establecerse el fracaso intestinal, longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática

Tabla 17. Tabla de contingencia para el diagnóstico de fracaso intestinal permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal y preservación de VIC

Tabla 18. Distribución de casos en función del punto de corte de longitud del remanente intestinal resultante del análisis del ABC ROC.

Tabla 19. Distribución de casos en función del punto de corte de citrulina plasmática resultante del análisis del ABC ROC.

Tabla 20. Tabla de contingencia para el diagnóstico de fracaso intestinal permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática

Tabla 21. Tabla de contingencia para el diagnóstico de fracaso intestinal permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal, preservación de la VIC y citrulina plasmática

Tabla 22. Tabla comparativa de etiologías en el síndrome de intestino corto.

Tabla 23. Tabla comparativa del valor de citrulina en series de pacientes con fracaso intestinal (FI) secundario a síndrome de intestino corto, en el total de la muestra (CIT SIC) y según presenten un FI permanente o transitorio.



# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Concepto actualizado del síndrome de intestino corto asociado a fallo intestinal.

Figura 2. Tipos de anastomosis en los pacientes con síndrome de intestino corto.

Figura 3. Alargamiento intestinal según técnica de Bianchi.

Figura 4. Alargamiento intestinal según técnica de STEP.

Figura 5. Trasplante intestinal aislado.

Figura 6. Trasplante hepatointestinal.

Figura 7. Trasplante multivisceral.

Figura 8. Resultados del Registro Internacional de Trasplante Intestinal 1985-2013.

Figura 9. Tendencia del número de trasplantes intestinales en niños y adultos a lo largo del tiempo de registro.

Figura 10. Indicación de trasplante intestinal en adultos.

Figura 11. Indicación de trasplante intestinal en niños.

Figura 12. Tendencia de la tasa de supervivencia al año y a los 5 años de recibir el injerto.

Figura 13. Número anual de trasplantes intestinales realizados en los hospitales españoles en el periodo 1999-2013.

Figura 14. Estructura química de la citrulina.

Figura 15. Metabolismo interorgánico de la citrulina.

Figura 16. Correlación lineal entre citrulinemia en  $\mu\text{mol/L}$  y longitud del remanente intestinal en cm en el estudio de Crenn y col.

Figura 17. Correlación cuadrática entre citrulinemia en  $\mu\text{mol/L}$  y longitud del remanente intestinal en cm en el estudio de Papadia y col.

Figura 18. Correlación entre la citrulina plasmática en  $\mu\text{mol/L}$  y el % de calorías totales aportadas en forma de nutrición enteral en el estudio pediátrico de Rhoads y col.

Figura 19. Correlación entre la citrulina plasmática en  $\mu\text{mol/L}$  y el % de calorías totales aportadas en forma de nutrición parenteral en el estudio pediátrico de Bailly-Botuha y col.

Figura 20. Evolución de la citrulinemia desde la inclusión hasta el final del estudio de Bailly-Botuha y col.

Figura 21. Resultados del estudio de Gondolesi y col. del año 2004. Citrulina plasmática durante los primeros 360 días del trasplante intestinal en pacientes con biopsias normales.

Figura 22. Resultado del estudio de Gondelesi y col. del año 2006. A) Nivel de citrulina plasmática según el resultado histológico. B) Nivel de citrulina plasmática incluyendo el resultado del cultivo y PCR para el diagnóstico de la enteritis vírica.

Figura 23. Resultados del estudio de Crenn y col.

Figura 24. Citrulina plasmática en la serie del estudio de Ioannou y col.

Figura 25. Citrulina plasmática según el estado inmunoviológico y la clínica de los pacientes VIH en el estudio de Crenn y col.

Figura 26. Valor de la citrulina plasmática medida antes y después de cada ciclo de quimioterapia en el estudio pediátrico de van Vliet y col.

Figura 27. Concentración de citrulina plasmática en cada grupo de pacientes analizado en el estudio de Buchman y col .

Figura 28. Citrulinación: cambio postraduccional de arginina a citrulina.

Figura 29. Distribución de causas del síndrome de intestino corto (estudio preliminar).

Figura 30. Citrulina plasmática en los 4 grupos del estudio preliminar.

Figura 31. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y la citrulina plasmática (estudio preliminar).

Figura 32. Correlación entre el porcentaje calórico de nutrición parenteral y la citrulina plasmática (estudio preliminar).

Figura 33. Procedencia autonómica (estudio principal).

Figura 34. Distribución de causas del síndrome de intestino (estudio principal).

Figura 35. Edad gestacional de los pacientes (estudio principal).

Figura 36. Correlación entre el tiempo de inclusión y la citrulina plasmática (estudio principal).

Figura 37. Correlación entre el porcentaje calórico en forma de nutrición parenteral y la citrulina plasmática (estudio principal).

Figura 38. Correlación entre el porcentaje calórico en forma de nutrición parenteral y la citrulina plasmática considerando grupo pronóstico (estudio principal).

Figura 39. Concentración de citrulina plasmática en función del porcentaje calórico de nutrición parenteral (estudio principal).

Figura 40. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática (estudio principal).

Figura 41. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática en función del grupo pronóstico (estudio principal).

Figura 42. Media del valor de la citrulina plasmática en el tiempo de adaptación intestinal.

Figura 43. Tendencia del %NP en el periodo de adaptación intestinal.

Figura 44. Número de trasplantes intestinales en cada año de estudio.

Figura 45. Distribución del tipo de fracaso intestinal final según los grupos pronósticos considerados “a priori”.

Figura 46. Curva ROC de los factores longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática que evalúa la capacidad predictiva de fracaso permanente.

Figura 47. Representación de los valores estimados de crecimiento lineal de citrulina plasmática a lo largo del tiempo en cada paciente.

Figura 48. Distribución de las causas del fracaso intestinal (subestudio en trasplantados intestinales).

Figura 49. Valor de citrulina plasmática en cada paciente en su primer año postrasplante intestinal

Figura 50. Evolución de la media de citrulina en el primer año postrasplante. Se incluyen también la media de los valores pretrasplante.

Figura 51. Árbol de decisión propuesto para considerar los casos de niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto que pudieran precisar una valoración precoz de trasplante intestinal.

# ABREVIATURAS

ABC: área bajo la curva

ADN: ácido desoxirribonucleico

APS: anticuerpos antiproteínas citrulinadas

ARG: arginina

ARGase: arginasa

ASL: *argininosuccinate lyase* (enzima arginosuccinato liasa)

ASS: *argininosuccinate synthase* (enzima arginosuccinato sintetasa)

AST: aspartato aminotransferasa

CCK: colecistokinina

CIT: citrulina

CMV: citomegalovirus

Col: colaboradores

CPSI: *carbamoyl phosphate synthetase* (enzima sintetasa de carbamoilfosfato)

DAO: *diamine oxidase* (enzima diamino oxidasa)

DS: desviación estándar de la media

DSG: dieta sin gluten

EICH: enfermedad injerto contra huésped

ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante

FI: fracaso intestinal

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GH: *growth hormone* (hormona de crecimiento)

GIP: *glucose-dependent insulin peptide* (péptido insulínico dependiente)

GLN: glutamina

GLNase: glutaminasa

GLP-2: *glucagon-like peptide 2* (péptido similar al glucagón tipo 2)

HPLC: *high performance liquid chromatography* (cromatografía líquida de alta resolución)

IFALD: *intestinal failure-associated liver disease* (hepatopatía asociada al fracaso intestinal)

IGF-I: *insulin-like growth factor 1* (factor de crecimiento insulínico tipo 1)

LCT: *long-chain triglycerides* (triglicéridos de cadena larga)

MCT: *medium-chain triglycerides* (triglicéridos de cadena media)

NE: nutrición enteral

NP: nutrición parenteral

ns: no significativo

OAT: *ornithine aminotransferase* (enzima ornitina aminotransferasa)

ORN: ornitina

OTC: *ornithine transcarbamylase* (enzima ornitina carbamoiltransferasa)

P5CS: *pyrroline-5-carboxylate synthase* (enzima sintetasa de pirrolin-5-carbolixilato)

PDG: *phosphate-dependent glutaminase* (enzima glutaminasa fosfato dependiente)

PNALD: *parenteral nutrition-associated liver disease* (hepatopatía asociada a la nutrición parenteral)

ROC: *receiver operating characteristic* (características operativas del receptor)

RT-PCR: polymerase chain reaction in real-time (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)

SIC: síndrome de intestino corto

SOB: sobrecrecimiento bacteriano

STEP: *serial transverse enteroplasty* (enteroplastia transversa seriada)

TAC: tomografía axial computerizada

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TI: trasplante intestinal

TMS: *tandem mass spectrometry* (espectrometría de masas en tándem)

VEB: virus Epstein-Barr

VIC: válvula ileocecal

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

# **1. INTRODUCCIÓN**

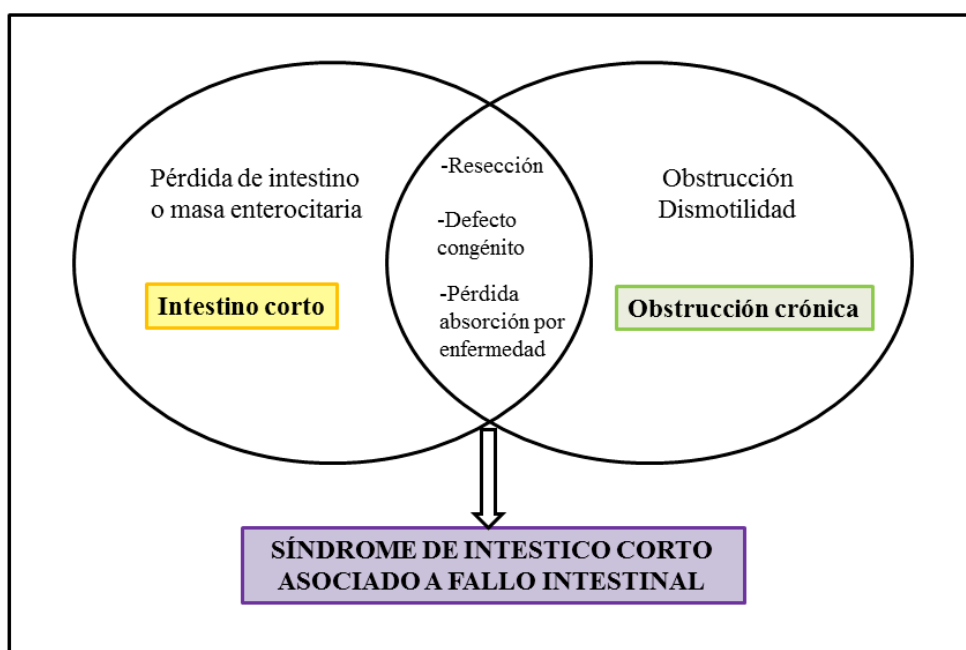




## 1.1. FRACASO INTESTINAL Y SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

### a. Conceptos de fracaso intestinal y síndrome de intestino corto

Los conceptos de fracaso intestinal y síndrome de intestino corto han ido variando a lo largo de la historia hasta que en el año 2006 un grupo de expertos desarrolló definiciones de consenso. El fracaso intestinal (FI) se define actualmente como la reducción crítica de la masa intestinal funcional por debajo del mínimo necesario para conseguir la absorción de fluidos y nutrientes requerida para mantener un balance hidroelectrolítico normal y un adecuado estado nutricional en el adulto y crecimiento en el niño, precisando nutrición parenteral (NP). Mientras en la definición clásica de FI solo se consideraba el cuadro malabsortivo consecuencia de una resección extensa de intestino delgado, actualmente este concepto se ha ampliado y también incluye los trastornos funcionales intestinales como posibles causantes (**Figura 1**) (1).



**Figura 1. Concepto actualizado del síndrome de intestino corto asociado a fallo intestinal (modificado de 1)**

El FI puede clasificarse desde distintos puntos de vista. Según la duración, la insuficiencia intestinal puede ser aguda (menor a 6 meses) o crónica; y de acuerdo a la reversibilidad del cuadro, puede dividirse en transitoria (reversible) o permanente (irreversible). Desde el punto de vista fisiopatológico hay dos tipos de insuficiencia intestinal. En el primer tipo el FI es consecuencia de una reducción de la masa o longitud intestinal total, cuyo principal exponente es el síndrome de intestino corto. En el segundo tipo la longitud intestinal es normal, pero un trastorno en la función motora (pseudo-obstrucción crónica intestinal, la enfermedad de Hirschsprung de segmento extendido o miopatías viscerales) o absorbiva epitelial (displasia epitelial intestinal o la enfermedad por inclusión por microvellosidades) determinan la existencia de insuficiencia. Por último, una situación especial la constituyen los portadores de una derivación intestinal (por ejemplo anastomosis yeyunocolónica), donde la longitud intestinal total es normal, pero hay una reducción de la superficie absorbiva intestinal "efectiva", por lo que funcionalmente se comportan como intestinos cortos. También se ha clasificado desde el punto de vista nutricional en función de si existe dependencia de nutrición parenteral (grave), de nutrición enteral (moderado), o de suplementos orales (leve), para poder mantener el estado nutricional y de hidratación que permita el crecimiento del niño (2).

La etiología más frecuente de FI en general es el síndrome de intestino corto (SIC). Si nos referimos específicamente a la población pediátrica hay que tener en cuenta que en los países subdesarrollados la causa más frecuente de FI es la diarrea prolongada infecciosa (3), mientras que en los países desarrollados es la patología congénita o propia del periodo neonatal, pudiendo distinguirse 3 tipos: patologías con reducción de la superficie de absorción mucosa (como el SIC), patologías con superficie de absorción ineficaz (como las enteropatías congénitas) y patologías con disfunción motora y mucosa intacta (como el síndrome de pseudobstrucción intestinal crónica) (4).

El SIC es un trastorno en el que la capacidad de absorción intestinal está comprometida debido a una reducción grave de la superficie mucosa produciendo

diarrea, trastornos hidroelectrolíticos y malnutrición (5). Lo más habitual es que se produzca tras una resección quirúrgica extensa que resulte en una longitud intestinal residual insuficiente para un suministro nutricional adecuado (6). Es la causa más frecuente de FI permanente, tanto en adultos como en niños (7, 8). La incidencia mundial de SIC está estimada entre 2-5 casos por millón de habitantes (9). Las causas de SIC son múltiples y varían de acuerdo con la edad. La etiología neonatal supone alrededor de un 80% de los SIC en pediatría, siendo la más frecuente la enterocolitis necrotizante (14-43%), que afecta sobre todo a niños prematuros, seguida de la atresia intestinal (23-30%), el vólvulo intestinal (10-24%) y la gastrosquisis (12-17%) (10). En niños mayores el vólvulo facilitado por la masa tumoral y el trauma intestinal adquieren relieve. En adultos son importantes los fenómenos isquémicos, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enteritis actínica.

#### **b. Aspectos fisiopatológicos. Adaptación intestinal**

Los pacientes con SIC presentan una importante alteración en la absorción y digestión de nutrientes y fluidos, además de un deterioro de las funciones hormonales y endocrinas intestinales. La intensidad de las manifestaciones clínicas variará de acuerdo no sólo con la longitud del segmento o segmentos resecados, sino también con la función que estos cumplan desde el punto de vista de la digestión y absorción y la adaptabilidad del intestino remanente (11).

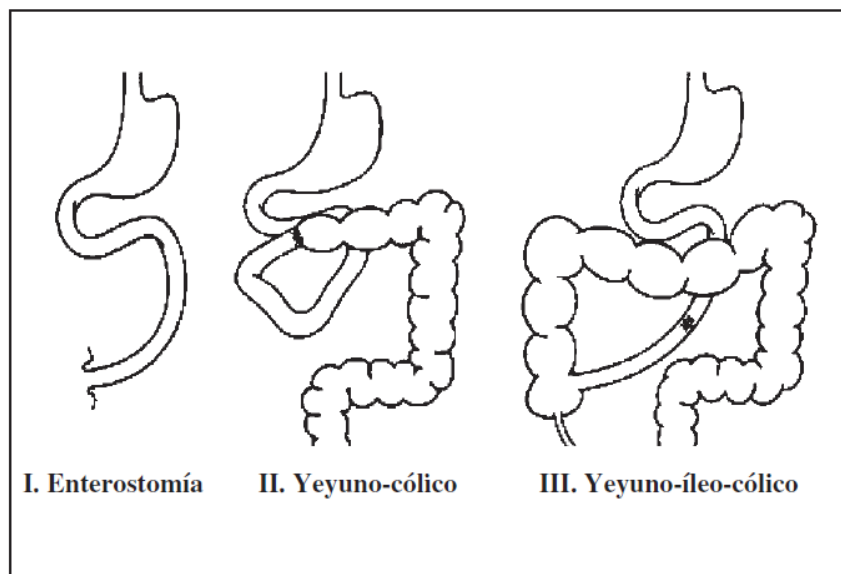
La mayor parte de la absorción de carbohidratos y proteínas tiene lugar en el duodeno y yeyuno, mientras que el íleon es responsable de la absorción de grasas y vitaminas liposolubles (unidas a sales biliares excretadas por el hígado al duodeno). El yeyuno tiene vellosidades más altas, criptas más profundas y mayor actividad enzimática que el íleon, por lo que en condiciones normales un 90% de la digestión y absorción de macro y micronutrientes tendrá lugar en los primeros centímetros de yeyuno. En el íleon terminal se produce la absorción de vitamina B12 unida al factor intrínseco secretado en el estómago. Los fluidos y electrolitos

son absorbidos predominantemente en el íleon (80%) y colon. Cuando la resección intestinal afecta al duodeno y/o yeyuno, el íleon se puede adaptar para realizar sus funciones absorptivas, por lo que la resección es habitualmente mejor tolerada que si afecta al íleon. Mientras que la adaptación yeyunal es sólo funcional, la ileal lo es en estructura y función (12, 13). A pesar de ello la adaptación ileal tiene sus problemas, puesto que la digestión enzimática se ve afectada por la pérdida irremplazable de hormonas entéricas producidas en yeyuno que trae como consecuencia una disminución de las secreciones biliares y pancreáticas y una hipersecreción ácida gástrica. El ácido que llega al duodeno puede dañar su mucosa, además de disminuir la actividad de las enzimas pancreáticas secretadas a ese nivel, favoreciendo la maldigestión y malabsorción de nutrientes, que al llegar a íleon y colon por su alta carga osmolar ocasiona una diarrea osmótica. Por otro lado, en el caso de la resección ileal hay una marcada secreción de fluidos en el yeyuno en respuesta a cualquier alimentación hipertónica que no es reabsorbida, ocasionando importantes pérdidas de fluidos y electrolitos. Además se verá afectada la absorción de vitamina B12 y de las sales biliares, lo que dará lugar no sólo a una deficiencia de sales biliares y malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por la disrupción en la circulación enterohepática, sino también a una diarrea secretora ocasionada por la llegada al colon de sales biliares no absorbidas. La malabsorción grasa resultante puede contribuir a la hiperabsorción de oxalato, lo que conlleva hiperoxaluria y posible formación de litiasis renal. Por tanto, el pronóstico de la resección yeyunal será, en principio, mejor que el de la ileal.

La integridad de la válvula ileocecal y del colon también son determinantes en la fisiopatología del SIC. La válvula ileocecal es la principal barrera al reflujo de bacterias desde el colon hasta el intestino delgado y juega un papel en la regulación de la salida de fluidos y nutrientes del íleon al colon. La resección de la válvula favorece el sobrecrecimiento bacteriano y un aumento del tránsito intestinal que favorece la malabsorción, aunque este último hecho ha sido cuestionado por algunos autores (14). La presencia de colon favorece la independencia del soporte intravenoso en pacientes con SIC, puesto que ayuda a

conservar fluidos y electrolitos aumentando su capacidad de absorción hasta 5 veces, tras una resección intestinal (15). Además el colon enlentece el tránsito intestinal y puede absorber proteínas y rescatar carbohidratos malabsorbidos a través del metabolismo bacteriano que los convierte en ácidos grasos de cadena corta, que absorbe y se transportan por vía portal para ser usados como fuente de energía (16).

Según los segmentos resecados, el tipo de anastomosis y la presencia o no de colon, se distinguen 3 tipos principales de pacientes con SIC, como se muestra la **Figura 2**: I) yeyunostomizado (resección de yeyuno, íleon y colon quedando una yeyunostomía terminal), II) yeyuno-cólico (resección yeyunoileal, a menudo incluyendo la válvula ileocecal, y anastomosis yeyunocólica) y III) yeyuno-íleo-cólico (resección predominante de yeyuno, con más de 10 cm de íleon terminal y colon remanentes) (17). El tipo yeyunostomizado tiene alto riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas, sobre todo si presenta alto débito por la ostomía, pero la malabsorción de nutrientes y desnutrición es menos frecuente. El tipo yeyuno-cólico se caracteriza por frecuente diarrea y desnutrición gradual, con frecuente malabsorción de nutrientes y menos frecuentes alteraciones hidroelectrolíticas. Por último, el tipo yeyuno-íleo-cólico es el menos frecuente de los tres, se comporta similar al tipo yeyuno-cólico excepto por tener menor riesgo de déficit de vitamina B12 (12).



**Figura 2. Tipos de anastomosis en los pacientes con síndrome de intestino corto**

La adaptación del intestino residual es el proceso que trata de restablecer la absorción intestinal total de macronutrientes, minerales y agua, a aquella previa a la resección intestinal (12). Es un factor determinante para que el FI asociado al SIC vaya a ser permanente o transitorio. Es un fenómeno compensatorio complejo que se caracteriza por unos cambios adaptativos descritos por primera vez en los años 50 (18, 19), inicialmente en estudios realizados en animales (20, 21), sin que se haya conseguido conocer completamente en humanos (22). En la mayoría de ocasiones es un fenómeno de carácter transitorio, con una duración variable desde unos pocos meses hasta un máximo de 2 años en adultos (23), pudiéndose prolongar más allá de 3 años en niños (7, 24). Se conocen 3 mecanismos adaptativos: la hiperfagia, la adaptación estructural y la adaptación funcional. La hiperfagia supone que el paciente hace una ingesta superior a la normal superando 1,5 veces el gasto energético basal y ocurre en el 81% de los pacientes. La adaptación estructural consiste en la hiperplasia e hipertrofia de la mucosa intestinal, con aumento del diámetro y de la altura de las vellosidades intestinales y subsecuente aumento de la superficie absorptiva. La adaptación funcional hace referencia al aumento de la tasa de absorción, enlentecimiento del tránsito intestinal y la regulación genética con la transcripción de genes enterocitarios

específicos que favorecen el aumento en el transporte de nutrientes y la actividad (20, 21, 25, 26).

Para que el proceso de adaptación se lleve a cabo es imprescindible la presencia de nutrientes en la luz intestinal, los cuales proporcionan sustratos para la reproducción de los enterocitos y estimulan la liberación de factores tróficos (27, 28). Los nutrientes estudiados que han demostrado la participación en este proceso son: la glutamina (principal sustrato energético de los enterocitos) (29), las poliaminas (reguladores de la adaptación intestinal que provienen de la dieta y que a su vez se sintetizan a partir de ornitina por tejidos que están en rápida proliferación como el epitelio intestinal en adaptación), los ácidos grasos de cadena corta (principal sustrato energético de los colonocitos y que se produce por la fermentación bacteriana de la fibra dietética), la grasa insaturada y los nucleótidos (27). Las secreciones y las hormonas gastrointestinales tienen efecto trófico y se liberan como respuesta a la ingesta (27, 30). En íleon terminal y colon se secreta el péptido análogo al glucagón tipo 2 (GLP-2) que es una hormona enterotrófica, antisecretora y moduladora del tránsito intestinal, actualmente considerada como el principal estímulo hormonal para la adaptación intestinal (30, 31). Otras hormonas que contribuyen a la adaptación intestinal serían: el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de queratinocitos, la hormona de crecimiento, la colecistoquinina, la gastrina, la neurotensina, la insulina, la leptina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). El enteroglucagón y el péptido YY, secretados en el íleon, intervienen en el “freno ileal” o enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal que favorece la absorción de grasa (17, 26, 29, 32).

### **c. Manejo médico del síndrome de intestino corto**

El tratamiento del SIC es enormemente complejo y requiere de un equipo multidisciplinar formado por gastroenterólogos, nutricionistas, neonatólogos (en el caso de pacientes pediátricos), enfermeras, psicólogos y cirujanos para llevarlo a cabo. El objetivo final es lograr la adaptación del intestino remanente suficiente para obtener la autonomía digestiva que permita al paciente vivir sin nutrición parenteral o reducir su volumen al máximo en espera o no de un trasplante intestinal. El proceso para conseguir un desarrollo pondero-estatural y un estado nutricional óptimos que favorezcan el crecimiento intestinal es habitualmente largo y personalizado para cada paciente. Los costes económicos del cuidado del paciente con SIC son elevados (los costes acumulados en un periodo de 5 años alcanzan los 1,6 millones de dólares por paciente), aunque en su mayoría debido a los ingresos hospitalarios (33). En la medida en que se disminuya la estancia hospitalaria y se prevengan las complicaciones, esos gastos se reducirán (34).

En el proceso de adaptación intestinal se pueden distinguir tres fases clínicas con abordajes diferentes: una primera fase que abarca los primeros meses postresección y se caracteriza por diarrea acuosa masiva con importantes pérdidas de agua y electrolitos (sobre todo sodio), una segunda fase de inicio de adaptación que permite la nutrición enteral con papel nutricional y una tercera fase de independencia progresiva de la nutrición parenteral (35). El abordaje terapéutico de la primera fase se basa en la administración mediante catéter venoso central de nutrición parenteral (que asegura un estado nutricional adecuado y la reposición hidroelectrolítica) e inicio lo antes posible de aportes enterales como estímulo trófico (promueve la adaptación intestinal). Cuando la motilidad intestinal y las pérdidas entéricas están controladas se pasa a la siguiente fase, con aumento progresivo del volumen del aporte enteral y ciclado de la nutrición parenteral que se va reduciendo gradualmente.

El desarrollo de la nutrición parenteral (NP) a mediados de 1970 supuso una revolución en la atención de pacientes con fracaso intestinal, ya que permite



buena ganancia ponderal y un adecuado crecimiento y desarrollo, siendo indispensable para lograr sobrevida a largo plazo (36). Antes de la implementación de la NP, la mortalidad de los niños con intestino corto que no lograban una adaptación intestinal rápida era del 100 % (35). La NP óptima será aquella que consiga un crecimiento adecuado con la menor tasa de complicaciones posibles, siendo la enfermedad hepatobiliar la complicación más relevante que habría que minimizar. Entre las estrategias desarrolladas para prevenir dicha complicación está el ciclado de la NP lo más precoz posible (37) y el empleo de soluciones lipídicas que contienen aceite de pescado, ya sea en combinación con otros ácidos grasos o en monoterapia (38, 39). Además, cuando el paciente esté estable y la familia entrenada, se debe plantear la NP domiciliaria con sesiones de 8 a 16 horas nocturnas, lo cual mejora la calidad de vida del paciente y reduce costes de hospitalización. Una vez se haya estabilizado el paciente con menos del 25% de las calorías totales por vía parenteral y con un volumen de heces y ritmo de crecimiento razonables, podrá considerarse la supresión de la NP. Pueden ser necesarios varios intentos y no conseguirse en meses o años (40) .

La nutrición enteral (NE) debe ser precoz, ya que los nutrientes intraluminales inducen la adaptación intestinal, como ya se ha comentado (27, 28). Además, disminuye las probabilidades de translocación bacteriana y de colestasis. El acceso al tubo digestivo se realizará por sonda nasogástrica, nasoyeyunal o gastrostomía según la duración prevista de NE. La infusión puede ser a débito continuo o dividido en pequeñas fracciones y es fundamental, sobre todo en neonatos y lactantes, asociar tomas orales de escaso volumen para prevenir trastornos de conducta alimentaria (7). Debe contener sustancias que promuevan la adaptación intestinal (LCT: triglicéridos de cadena larga), que sean fácilmente absorbibles (MCT: triglicéridos de cadena media; hidrolizados de proteínas) y debe tener una actividad osmótica mínima (para lo cual se prefiere que el contenido de grasas sea del 40-50%) (7). En los lactantes siempre que se pueda debe administrarse leche materna por sus propiedades defensivas, por su efecto sobre el desarrollo postnatal de la flora intestinal y por su composición nutricional, que incluye LCT, aminoácidos libres, nucleótidos y factores de

crecimiento, así como proteínas y grasas complejas (41). El empleo de leche humana parece disminuir la duración de la dependencia de NP (42). Como segunda opción se pueden administrar fórmulas oligoméricas, mejor hidrolizadas que elementales (los péptidos favorecen más el trofismo que los aminoácidos) (43) y en niños mayores fórmulas poliméricas (44). Respecto a los carbohidratos, se deben suministrar, inicialmente, en forma de dextrinas y las grasas de forma mixta con mezclas de MCT y LCT. Se irá avanzando en la complejidad de los nutrientes (intentar introducir a los 6 meses de edad alimento sólido), en el volumen y en la concentración, según la tolerancia y las pérdidas por ostomías (ideal menor de 50 ml/kg/día). La fibra puede ser introducida de forma progresiva en niños mayores en los que una importante longitud de colon haya sido preservada. La malabsorción de sales biliares puede contrarrestarse instaurando una dieta rica en MCT, suplementos de calcio y restricción de oxalatos en la dieta.

Hay estudios experimentales que demuestran el uso de hormonas y otros factores tróficos para promover la adaptación intestinal, siendo los más estudiados la hormona de crecimiento (GH), la glutamina y el péptido análogo al glucagón tipo 2 (GLP2). La GH induce el crecimiento y la proliferación de muchos tejidos y líneas celulares, incluida la mucosa intestinal (45). Varios estudios realizados en animales demostraron un aumento del tamaño de las vellosidades y una mayor capacidad absorptiva en el intestino delgado de animales con SIC tratados con GH en dosis elevadas (46). La mayoría de los estudios en humanos que mostraron un aumento de la capacidad absorptiva intestinal combinaban la GH con algunos otros nutrientes, como la glutamina (47-49). Los estudios iniciales fueron alentadores, pero se observó que el efecto beneficioso generalmente desaparecía cuando se suprimía su administración, así como cuando la longitud de remanente intestinal era menor. En una reciente revisión Cochrane sobre el empleo de GH en el SIC, se especula sobre su posible efecto antes del establecimiento del FI permanente (50). Los escasos estudios pediátricos no objetivan datos concluyentes (51, 52). Tampoco han podido demostrarse claramente los efectos beneficiosos de la suplementación con glutamina, oral o intravenosa, en el proceso de adaptación (53-55). Respecto al GLP-2, los estudios realizados en animales objetivan un

aumento del crecimiento de la mucosa intestinal, el tamaño de las vellosidades y la profundidad de las criptas (56). En humanos los primeros estudios se realizaron en adultos yeyunostomizados obteniendo mejoría en la absorción de energía y de líquidos, con aumento del peso y masa magra (30). Posteriormente se han realizado estudios utilizando su análogo sintético, el teduglutide, resistente a la degradación enzimática y con vida media más larga, con resultados superiores respecto al GLP-2 nativo en cuanto a la absorción de líquidos y macronutrientes, observando una reducción significativa del requerimiento de NP y un efecto trófico en los pacientes con yeyunostomías (57), aunque el efecto parece ser transitorio. En pacientes pediátricos solo hay estudios clínicos publicados en fase I (58).

En el siguiente apartado se hará referencia al tratamiento médico de las complicaciones propias del SIC.

#### **d. Complicaciones y su tratamiento.**

Las complicaciones pueden ser agudas o crónicas. Entre las complicaciones agudas están la diarrea secretora y las complicaciones asociadas al catéter central que se precisa para la NP. Las complicaciones crónicas incluyen la malnutrición, la enfermedad ácido péptica, la enfermedad hepatobiliar, el sobrecrecimiento bacteriano, la acidosis D-láctica, la nefrolitiasis por oxalato y la colelitiasis.

La diarrea secretora es la complicación precoz más frecuente en niños. Es el resultado de un desbalance en el intestino delgado entre la excesiva carga osmótica intraluminal que favorece la secreción y la capacidad absorptiva. Además la aceleración del tránsito en el intestino resecado y la hipergastrinemia lo favorece. Los pacientes más afectados serán aquellos en los que se haya resecado el íleon, la válvula ileocecal y el colon, por sus efectos enlentecedores del tránsito mediante la producción de enterohormonas (péptido YY, GLP-2) (59). El uso de

fármacos antidiarreicos como la loperamida puede ser útil en el control de la diarrea al enlentecer el tránsito (59). La resincolestiramina, quelante de sales biliares, se emplea en pacientes que presentan diarrea biliar pero puede aumentar la malabsorción de grasas (60). Por otro lado la hipersecreción ácida gástrica secundaria a una disminución de las enterohormonas GIP y GLP-2 tras la resección intestinal favorece, además de la enfermedad ácido péptica, la inactividad de enzimas pancreáticas secretadas a duodeno y la consecuente malabsorción de nutrientes. El uso de fármacos que bloquean la secreción ácida gástrica, por tanto, debe de formar parte de la estrategia terapéutica del paciente con SIC, aunque no se ha demostrado que sea efectivo a largo plazo (61).

Las complicaciones asociadas al catéter central que se precisa para administrar la NP son muy frecuentes e incluyen: complicaciones técnicas en relación con la inserción del catéter (neumotórax, arritmia, perforación cardiaca con taponamiento, embolismo aéreo...), la rotura o desplazamiento accidental, la oclusión (por trombosis, por depósito de lípidos, por precipitados de fármacos o minerales, por compresión externa) y las infecciones asociadas al catéter (bacteriana o fúngica). Respecto a las bacteriemias asociadas a catéter son una de las complicaciones más frecuentes del uso de catéter central y son potencialmente graves. Constituyen la tercera causa de infección nosocomial en las Unidades de Cuidados Intensivos. La infección puede proceder de la flora de la piel, de la contaminación del cabezal del catéter, de siembras hematógenas a distancia o de la contaminación de la solución infundida (62). La presencia de fiebre sin foco o la colestasis aguda en un paciente portador de catéter central siempre debe alertarnos de una posible sepsis. Se deben prevenir con el uso de catéteres tunelizados y la manipulación estéril. La mayoría de infecciones pueden ser tratadas con antibióticos locales o sistémicos, pero si no hay respuesta en 48-72 horas, si el paciente está en shock séptico, si las bacteriemias son recurrentes o si las infecciones son polimicrobianas o la infección es fúngica documentada, es necesaria la retirada del catéter (63). Respecto a la trombosis por catéter es otra de las complicaciones graves pues produce la pérdida de accesos venosos en estos pacientes. Puede ser asintomática o manifestarse como dolor o edema local en la

extremidad afecta, en algunos casos incluso como un tromboembolismo potencialmente fatal. Esta complicación se asocia con frecuencia a infecciones de repetición del catéter, a cambios frecuentes de localización, a la colocación anómala del extremo distal del catéter o al uso de soluciones hipertónicas. Se puede prevenir con el sellado con heparina y en caso de que se establezca se emplearán agentes disolventes para intentar su permeabilización (64).

Las alteraciones hepáticas son muy frecuentes en pacientes con NP, de hecho en el 50% de niños con NP durante más de dos semanas se observan alteraciones de las pruebas de función hepática, sobre todo GGT y bilirrubina, generalmente de carácter autolimitado. La enfermedad hepatobiliar terminal asociada a la insuficiencia intestinal y a la NP fue descrita por primera vez en 1971 por Peden en prematuros con NP que presentaban colestasis y cirrosis (65). El conjunto de alteraciones hepáticas que se producen constituyen la clásicamente llamada hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (PNALD, en inglés), aunque, dado que en su etiología aún no completamente conocida, intervienen factores distintos de la NP, es preferible denominarla hepatopatía asociada al fracaso intestinal (IFALD, en inglés). Es una enfermedad progresiva que no presenta hallazgos clínicos o histológicos específicos, por lo que se diagnostica por exclusión de otras causas y en un contexto clínico. Mientras en los adultos se produce una esteatosis periportal precoz, en los niños los cambios iniciales incluyen inflamación periportal, proliferación biliar ductal y fibrosis periportal con o sin infiltración grasa. Si la agresión persiste aparece fibrosis en puente y finalmente cirrosis, hipertensión portal y fallo hepático, con una esperanza de vida no superior a 6 meses (66). En la **Tabla 1** se muestra los tipos de IFALD según los hallazgos clínicos e histológicos que presenta el paciente. Es la causa más frecuente de fallecimiento en el SIC en la edad pediátrica (67, 68). Se produce en el 15-40% de los adultos y en el 40-60% de niños que precisan NP prolongada (69); en lactantes el 50% la presentan a los 2 meses de requerir NP (70). Es la mayor indicación para el trasplante multivisceral que incluya intestino delgado e hígado (71). El ayuno prolongado es uno de los factores claves en el desarrollo de la enfermedad hepática (72), así como la NP prolongada, la disrupción de la

circulación enterohepática, la sepsis recurrente en relación al catéter central o a la translocación bacteriana intestinal en el contexto de sobrecrecimiento bacteriano favorecido por las alteraciones de la motilidad intestinal (73). Otra de las causas que intervienen es la prematuridad, que juega un papel importante debido a la incapacidad de transulfuración y la baja actividad enzimática como ocurre con la capacidad de conjugación de la bilirrubina (74). Los pautas para prevenirla incluyen: ciclar la NP lo antes posible, emplear soluciones lipídicas que contengan ácidos grasos omega-3 y antioxidantes en la NP (38, 39), estimular el eje enterobiliar con la introducción precoz de la NE, mejorar el flujo biliar con fármacos como el fenobarbital y el ácido ursodesoxicólico, prevención y tratamiento enérgico de las infecciones (sobre todo las asociadas al uso de catéter central) y evitar el sobrecrecimiento bacteriano (75-80).

**Tabla 1. Hallazgos clínicos e histológicos en IFALD (66)**

	PRECOZ	ESTABLECIDA	TARDÍA
<b>CLÍNICA</b>	Hepatomegalia leve	Ictericia franca Esplenomegalia Retraso madurativo	Ictericia intensa Importante hepatoesplenomegalia Ascitis, sangrado digestivo...
<b>HALLAZGOS ANALÍTICOS</b>	↑ FA y GGT x 1,5	Bilirrubina 3-6 mg/dl ↑ FA y GGT x 2-8 ↑ AST y ALT x 2 Plaquetas 100-150 x 10 <sup>3</sup>	Bilirrubina > 12 mg/dl Enzimas hepáticas x 3-5 Plaquetas < 100 x 10 <sup>3</sup> INR > 1,5 Hipoglucemia al suspender NP
<b>ECOGRAFÍA</b>	Hígado hiperecogénico Esteatosis (adultos)	Esplenomegalia Litiasis/barro biliar	Importante esplenomegalia Disminución flujo portal Shunts porto-sistémicos
<b>HISTOLOGÍA</b>	Depósitos grasos	Depósitos grasos Fibrosis leve	Fibrosis extensa Proliferación ductal con/sin puentes

El sobrecrecimiento bacteriano (SOB) aparece cuando se altera alguno de los mecanismos reguladores de la flora intestinal y se produce una proliferación de la flora de tipo colónico (bacterias anaerobias) en el intestino delgado, ocasionando alteraciones en la digestión y absorción intestinal al competir por los nutrientes las bacterias con los enterocitos (81, 82). Es frecuente en los pacientes con SIC debido a los propios mecanismos de adaptación intestinal tras la resección (dilatación intestinal, enlentecimiento del tránsito), a la resección de la válvula ileocecal en muchos casos (permite la entrada de bacterias colónicas al intestino delgado), a la utilización de medicaciones (inhibidores de la secreción gástrica, antidiarreicos), y a otros factores (presencia de asas ciegas, pseudoobstrucción intestinal) (83). El SOB puede ser un factor limitante en la adaptación intestinal, ya que crea inflamación en la mucosa intestinal, favorece la malabsorción, produce desconjugación de sales biliares favoreciendo su depleción y produciendo esteatorrea. Se produce malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D y E) y de vitamina B12 (vitamina K y ácido fólico no se alteran ya que las bacterias son capaces de sintetizarlos). Los cambios inflamatorios en la mucosa intestinal aumentan el riesgo de translocación bacteriana y sepsis, y las citoquinas inflamatorias interfieren con la función de los transportadores de membrana de los hepatocitos, favoreciendo la enfermedad hepatobiliar (79, 80). La inflamación también puede ocasionar úlceras anastomóticas y sangrado intestinal. El tratamiento del SOB incluye la administración de antibióticos por vía oral, preferentemente no absorbibles, como tratamiento de choque y posteriormente de forma cíclica (83, 84). En casos graves puede ser necesario el uso de fármacos antiinflamatorios como corticoides y salicilatos (84) y en casos con intensa dismotilidad intestinal se podría valorar el uso de cisapride, con precaución por sus efectos secundarios (85). La administración de prebióticos, probióticos y simbióticos podría ser de utilidad en estos enfermos, pero aún no se ha aprobado su empleo en pacientes pediátricos (83, 86). La cirugía puede mejorar el SOB en pacientes que presentan dilataciones intestinales muy importantes, mediante las técnicas de alargamiento intestinal que se comentarán en el siguiente apartado (87).

La acidosis D-láctica es una complicación metabólica del SIC que conserva colon y padece un SOB. Se produce por la fermentación de bacterias anaerobias en el colon de los carbohidratos no absorbidos, generando un exceso de ácido D-láctico que se absorbe y se acumula en sangre al tener un metabolismo lento (88). Con frecuencia es asintomático, pero en algunos pacientes puede producir un cuadro neurológico de confusión, ataxia, amnesia y disartria, con acidosis metabólica y aumento del anion-gap (89). El tratamiento incluye la corrección de trastornos hidroelectrolíticos, la restricción de los carbohidratos de la dieta (especialmente los mono y oligosacáridos), y la administración de antibióticos de amplio espectro (59).

La litiasis por oxalato se debe al aumento de la reabsorción de oxalato en el colon, lo que origina hiperoxaluria. Los factores que lo favorecen son: la quelación del calcio con la grasa en pacientes con esteatorrea (el oxalato del alimento no se quela con el calcio, queda libre y se absorbe), el aumento de la permeabilidad del colon por efecto de las sales biliares no absorbidas, la reducida degradación bacteriana del oxalato, la deficiencia de piridoxina y tiamina y la hipocitraturia. Para prevenirla se recomienda una buena hidratación y disminuir el oxalato de la dieta (evitando espinacas, frutos secos, chocolate, fresas), reducir el aporte de grasa de la dieta (utilizando suplementos con MCT), y aumentar el aporte de calcio por vía oral (59).

La colelitiasis está relacionada con la interrupción de la circulación enterohepática. La principal prevención es estimular la ingesta oral, aunque también se han probado algunos tratamientos, como el ácido ursodeoxicólico y las inyecciones de colecistokinina (CCK). Algunos autores recomiendan la colecistectomía profiláctica en los casos de resecciones intestinales extensas (59).



#### **e. Pronóstico del síndrome de intestino corto**

En el pronóstico de los pacientes con SIC hay que considerar por un lado si el FI será transitorio o permanente y por otro la supervivencia del paciente. Los principales factores pronósticos anatómo-clínicos descritos en relación con la obtención de autonomía digestiva son: la edad del paciente, la longitud del remanente intestinal, la localización del segmento intestinal resecado, la presencia o ausencia de colon y válvula ileocecal, la calidad del intestino remanente, y las complicaciones del SIC, especialmente el grado de enfermedad hepática (24, 90-92).

Respecto a la edad del paciente hay que considerar que el intestino tiene una potencialidad de crecimiento máxima en la época fetal y en el primer año de vida, que va disminuyendo con la edad (se estima que finaliza a los 3,5 años de vida), lo que supone mejor pronóstico funcional y adaptativo en un niño, sobre todo a menor edad, al compararlo con un adulto (93). Hay controversias respecto a si los prematuros tienen mejor pronóstico que niños nacidos a término (94, 95).

La longitud del intestino delgado remanente (medido a lo largo del borde antimesentérico durante la cirugía o por examen baritado) se correlaciona con el grado de autonomía nutricional del paciente. Los pacientes con un intestino residual más corto desarrollan más probablemente fallo renal (96) y hepático (97) y serán más fácilmente dependientes de nutrición parenteral (23). Mientras en adultos es fácil establecer el pronóstico por la longitud del remanente intestinal (98), en niños hay que considerar el potencial crecimiento del intestino, especialmente en neonatos con resecciones masivas. La longitud intestinal en el recién nacido a término es entre 2,5 y 3 metros y en el adulto entre 6 y 8 metros (99, 100). La longitud definitiva se obtiene a los 8-10 años de edad. Sin embargo, la longitud exacta que se precisa para padecer intestino corto aún no ha podido ser establecida, entre otras causas porque influye la calidad del intestino remanente y la motilidad del mismo. En adultos se considera siempre en una longitud del remanente menor de 200 cm (28). En niños depende de la edad, clásicamente se

ha diferenciado entre resecciones cortas (80-150 cm), largas (40-80 cm) y masivas (<40 cm), y se establecía inviable la autonomía intestinal en las resecciones masivas sin válvula ileocecal o longitud inferior a 15 cm con válvula (101, 102). En estudios recientes se considera que la longitud límite variará en función de la edad en el que se produce el SIC (25-30cm en neonatos, 50-60cm en adolescentes), aunque habrá que tener en cuenta otros factores pronósticos (101, 103, 104).

Como se ha comentado extensamente en el apartado de fisiopatología, la zona de intestino resecada influye en el cuadro de malabsorción, siendo peor toleradas las resecciones del íleon que las de yeyuno (13). Respecto a la preservación del colon se ha demostrado que mejora el pronóstico al relacionarse con una menor duración de la dependencia de la NP (15, 16), mientras que la preservación de la válvula ileocecal (VIC) no ha demostrado los mismos resultados en todos los estudios pediátricos (94, 105, 106).

No menos importante es la calidad del intestino residual, lo cual tiene relación con la enfermedad de base. Las anomalías primarias graves de la mucosa intestinal o de la motilidad intestinal difícilmente obtienen la autonomía digestiva. En las primeras a causa de la malabsorción independientemente de la longitud del remanente, y en las segundas porque el intestino remanente se dilata y presenta escasa motilidad, lo que favorece la ectasia y el SOB, que contribuyen a la malabsorción y a la enfermedad hepática.

El último factor que puede condicionar el pronóstico es el desarrollo de complicaciones hepáticas relacionadas con el fracaso intestinal. La presencia de hepatopatía es el condicionante negativo que más influye en la supervivencia del paciente con FI (69, 107).

A efectos prácticos, mientras en adultos una longitud <100 cm ya es un factor suficiente para indicar alta probabilidad de FI permanente, en niños es necesaria la asociación de varios factores. En general un niño con SIC con una

longitud de intestino delgado <30 cm, con yeyunostomía terminal o ausencia de VIC y con una duración mayor de dos años de NP tendrá más del 90% de probabilidades de no conseguir la autonomía digestiva (23, 108). Numerosos reportes han descrito que el 80% de los pacientes pediátricos son capaces de discontinuar la NP en un período de dos años de iniciada la misma, el 10% morirá durante el primer año en NP y el 10% restante estará indefinidamente en NP (109). Los factores pronósticos de mortalidad han resultado ser la presencia de colestasis secundaria a una NP prolongada y un intestino delgado remanente inferior al 10% del correspondiente a su edad gestacional (103, 110). Cuando se analiza la población adulta los resultados son menos alentadores, ya que sólo el 20% serán capaces de discontinuar la NP, el 15% morirá durante el primer año en NP (cifra que alcanza el 40% durante los primeros cinco años en NP), y finalmente, el 65% estará indefinidamente en NP. Se ha estimado además que del grupo de pacientes a permanecer indefinidamente en NP sólo 15-20% podrán ser candidatos a trasplante intestinal (109).

Junto con estos marcadores pronósticos anatómo-clínicos, en los últimos años han cobrado relevancia los marcadores bioquímicos, tanto aquellos que puedan ayudar a predecir la afectación hepática (por ejemplo, el índice AST/recuento plaquetario) (111), como los marcadores de masa enterocitaria funcionante, en los que se va a centrar el segundo bloque introductorio.

#### **f. Manejo quirúrgico del síndrome de intestino corto**

El objetivo final del tratamiento quirúrgico, al igual que el médico, es posibilitar que el intestino alcance el fenómeno de adaptación y así liberar al paciente de la NP. A pesar de que se han desarrollado múltiples técnicas quirúrgicas para su tratamiento definitivo, estas han tenido unos resultados dispares, en la mayoría pobres, por lo que el tratamiento quirúrgico solo está justificado cuando fracasan las medidas dietéticas y médicas. El hecho de que estos procedimientos no dieran los resultados esperados junto con el desarrollo y

avance obtenido en los últimos años en el campo de la inmunosupresión, renovaron el interés en el estudio del trasplante intestinal como una alternativa al tratamiento del intestino corto. A pesar de que ha sido el último órgano en unirse al mundo de los trasplantes de órganos sólidos, el trasplante intestinal es una realidad (112, 113). Por tanto existen 2 tipos de tratamiento quirúrgico para el síndrome de intestino corto: técnicas reconstructivas y el trasplante intestinal en cualquiera de sus variantes asociado o no al hígado si existe fallo hepático asociado.

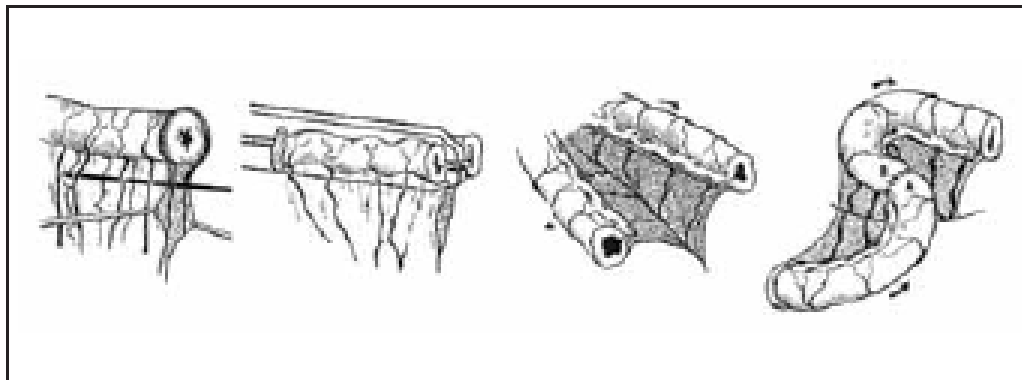
Respecto a las técnicas reconstructivas tienen 2 premisas básicas: preservar tanto intestino como se pueda, en especial intestino delgado, y restablecer la continuidad intestinal tan rápido como sea posible mediante el cierre precoz de los estomas si están presentes, así como la corrección de estenosis. El tipo de intervención vendrá definido por los siguiente factores: la edad, longitud y funcionalidad del intestino remanente, la existencia de dilatación intestinal, la presencia de SOB, el tiempo de tránsito y la presencia de complicaciones en relación con la NP prolongada, en especial el daño hepático grave (114). Los factores anatómicos que influyen en la adaptación son muy importantes a la hora de elegir la mejor opción quirúrgica, por lo que, además de la historia quirúrgica, es básico realizar estudios de imagen como el tránsito gastro-duodenal y enema opaco, la ecografía abdominal y en algunos casos el TAC con contraste y reconstrucción 3D. Estas técnicas quirúrgicas han de realizarse por cirujanos con experiencia, pues suelen ser pacientes que han sufrido en múltiples cirugías abdominales, con la existencia de gran cantidad de adherencias. El intestino ha de manipularse de forma exquisita salvaguardando su vascularización que puede ser comprometida en determinadas maniobras.

Hay 3 tipos de técnicas reconstructivas: las que aumentan el tiempo de tránsito, las que evitan el SOB y las técnicas de alargamiento intestinal. Dentro del primer grupo se consideran: la interposición de asas antiperistálticas (actúan como válvulas fisiológicas, disminuyendo el tránsito intestinal (115)), la interposición de segmentos de colon (actúa disminuyendo la velocidad de vertido

de nutrientes al intestino delgado, a la vez que absorbe agua y electrolitos, pero puede causar una obstrucción funcional (116-118)), la construcción de válvulas (también pueden causar obstrucción intestinal (119-122)) y los circuitos de recirculación (permiten prolongar el tiempo de tránsito por permitir la exposición repetida de los nutrientes lumbinales a la superficie absorptiva del intestino, pero pueden favorecer el SOB (123, 124)). Para evitar el SOB se ha llevado a cabo la técnica de remodelaje intestinal o enteroplastia (reduce el calibre de la porción dilatada a nivel antimesentérico mediante su resección, sin alterar la longitud intestinal, pero tiene riesgo de estenosis (125)), la plicatura intestinal (similar pero más sencilla) y la corrección de estenosis mediante estricturoplastia (125).

Las técnicas más aceptadas e innovadoras son las técnicas de alargamiento intestinal, las cuales solo se pueden aplicar sobre intestinos dilatados con una cierta longitud y en los que se espere pueda alcanzarse el fenómeno de la adaptación tras su alargamiento. Hay 2 tipos: la técnica de alargamiento intestinal longitudinal con remodelación de asa tipo Bianchi (**Figura 3**) y la enteroplastia transversa seriada (STEP) (**Figura 4**) (126). La técnica de Bianchi fue la primera descrita, en el año 1980, y por lo tanto en la que se tiene mayor experiencia (127). Consiste en la división longitudinal de intestino en 2 mitades de igual diámetro las cuales preservan su vascularización y que posteriormente se anastomosan una tras la otra de forma isoperistáltica, con lo que se dobla la longitud inicial del intestino. Se recomienda la utilización de este procedimiento en pacientes con intestino de diámetro mayor a 3 cm y con una longitud de intestino remanente de a lo menos 40 cm (128, 129). La técnica de STEP fue descrita en 2003 y es más sencilla e incluso se puede aplicar en intestinos previamente alargados con la técnica de Bianchi. Se basa en que el aporte sanguíneo intestinal proviene del borde mesentérico y lo atraviesa de forma transversal y perpendicular a su eje longitudinal (130), por lo que la sección transversal del intestino en forma de zigzag utilizada para lograr el aumento en la longitud no afecta la irrigación ni funcionalidad del intestino remanente. La nueva longitud intestinal dependerá del grado de dilatación previo a la cirugía y del tamaño del lumen del intestino creado, lo que se relaciona a su vez con la longitud de cada corte y el número de

cortes realizados. En el último registro internacional de esta técnica (periodo 2004-2010) se indica un aumento de la longitud intestinal, desde un promedio de 49 cm pre-STEP a 75 cm post-STEP, y un incremento significativo en la tolerancia a la nutrición enteral en la mayoría de pacientes intervenidos, alcanzando el 55% la autonomía digestiva de (131).



**Figura 3. Alargamiento intestinal según técnica de Bianchi**



**Figura 4. Alargamiento intestinal según técnica de STEP**

## **g. Trasplante intestinal**

### **- Reseña histórica**

A pesar de que el intestino fue uno de los primeros órganos en ser trasplantado en el campo experimental, ha sido el último órgano en sumarse al campo clínico de los trasplantes. Los primeros trabajos experimentales sobre trasplante intestinal (TI) se remontan a principios del siglo pasado (1901) como parte de las experiencias realizadas con anastomosis vasculares por el Dr. Carrell. Más de 50 años después en la Universidad de Minnesota el Dr. Lillehei desarrolló el primer modelo canino de auto-trasplante de intestinal aislado, estableciendo las bases para así reproducirlo en humanos (132). En 1960, el Dr Starzl describió en animales que el trasplante combinado del hígado e intestino era técnicamente factible como parte de un injerto multivisceral (133, 134). Las primeras experiencias de TI aislado en la clínica humana, se realizaron en la década de los años 60 (135, 136), pero todas fracasaron en el postoperatorio inmediato debido a rechazo y/o problemas técnicos.

En la década de los 80, la introducción de la ciclosporina viabilizó el trasplante de los órganos sólidos (137), pero este éxito no se pudo extrapolar inmediatamente al TI que en esa época se consideraba aún un órgano “prohibido” para el trasplante. La carga antigénica del intestino, y la colonización fisiológica de su luz por gérmenes, invariablemente producían rechazo o sepsis (138). La NP, desarrollada en la década de los años 60 por Willmoore y Dudrick (139), había sido hasta entonces la única terapia disponible para los pacientes con FI, pero se empezaron a observar, con frecuencia progresiva, las complicaciones asociadas, como la pérdida de accesos vasculares, la sepsis recurrente de catéter y la colestasis asociada a la NP; y esto generó la incógnita de qué ofrecerles después. En 1988-1989 se publicó el primer trasplante multivisceral por el grupo del Dr. Starzl en Estados Unidos (140) y el primer trasplante combinado hepato-intestinal por el grupo del Dr. Grant en Canadá (141). Entre 1988 y 1991 se realizaron un

total de 12 trasplantes combinados y 2 multiviscerales manteniendo la ciclosporina como principal droga inmunosupresora (142-145).

En la década de los 90 comenzó a usarse el tacrolimus (FK-506), demostrando mayor eficacia inmunosupresora que la ciclosporina y mejorando el control del rechazo (146). En ese momento el TI comenzó a emerger como una opción terapéutica viable, para lo cual fue de gran ayuda el esfuerzo del grupo del Dr. Starzl de la Universidad de Pittsburgh, que diseñó y protocolizó las distintas técnicas de trasplante (147). No obstante, la complejidad del cuidado que requerían los pacientes trasplantados, junto a la necesidad de mantener una inmunosupresión basal elevada, frenaron una mayor divulgación del procedimiento.

Finalmente, en octubre del año 2000 el TI dejó de ser una práctica experimental para ser considerado una práctica clínica estándar y aprobada para su financiación por el *Heath Care Financial Administration* en Estados Unidos. Inicialmente solo los centros con una experiencia mayor a 10 trasplantes y sobrevida mínima del paciente de 65% al año se calificaron para esta aprobación, y fueron únicamente cuatro: *Mount Sinai Medical Center* (Nueva York) y los centros médicos de las Universidades de Pittsburgh, Miami y Nebraska (148). En los últimos años, sucesivos refinamientos de las técnicas quirúrgicas, una mejor selección de los receptores, los progresos en el conocimiento y el tratamiento de las complicaciones, la estandarización de los grados de rechazo, y una mejor comprensión de ciertos aspectos de la inmunología del trasplante, han permitido que el TI sea actualmente una opción terapéutica en el tratamiento del FI permanente en más de 70 centros en el mundo, habiéndose realizado más de 2000 procedimientos (149).

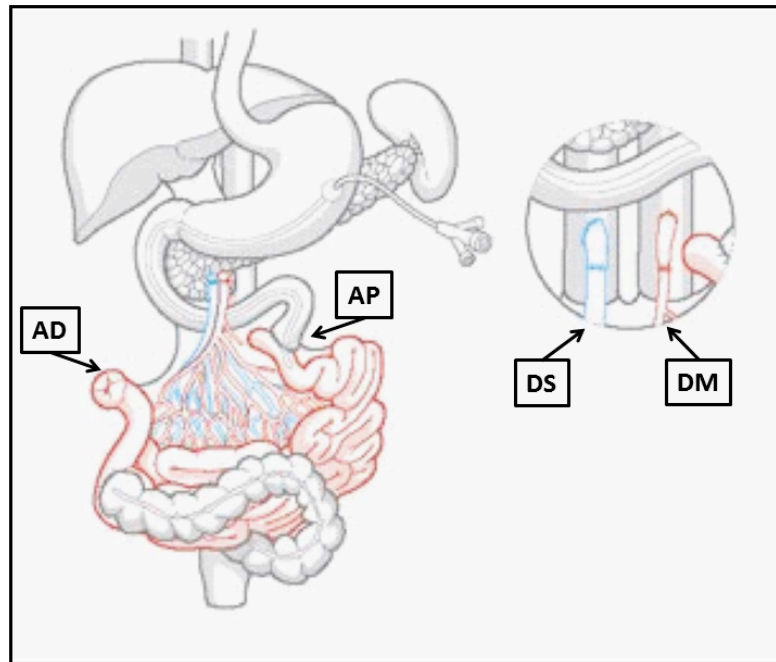
#### **- Modalidades del trasplante intestinal**

Como fuera descrito en sus comienzos hace más de 50 años, el trasplante de intestino consiste en la utilización del yeyuno-íleon como parte de un injerto único



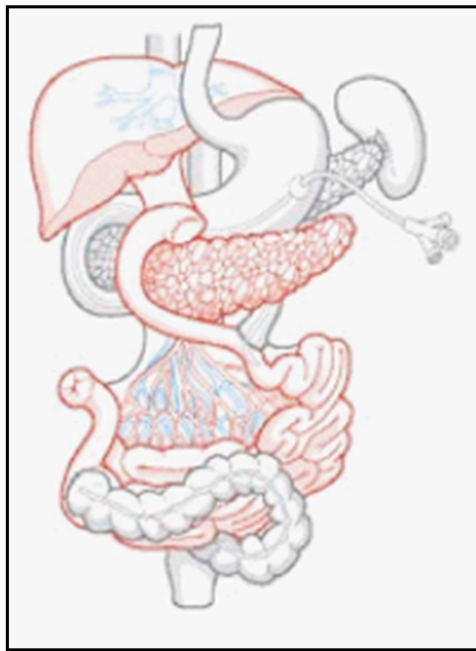
o como parte de un injerto multiorgánico. Se describen tres modalidades clínicas: trasplante intestinal aislado, trasplante combinado de hígado-intestino y trasplante multivisceral (injerto de 3 o más vísceras intraabdominales). Actualmente se utiliza mucho la modalidad “en bloque” de trasplante hepatointestinal, que incluye el duodeno y la cabeza de páncreas del donante. Desde entonces, el término “multivisceral” se usa para casos que incluyen el estómago como parte del injerto, como se explicará a continuación (150). Aproximadamente, un 60% de los niños que reciben un TI requiere la inclusión del hígado con el injerto, proporción que es 3 veces inferior en los adultos (109).

El trasplante intestinal aislado (**Figura 5**) se caracteriza porque para el restablecimiento de la continuidad intestinal se precisan dos anastomosis terminolaterales, la proximal que es yeyuno-yeyunal y la distal que es ileo-colónica con ileostomía en chimenea. Se diferencian dos variantes de TI aislado en función de las anastomosis vasculares, según al territorio venoso al que pueda hacerse drenar la vena mesentérica superior del injerto: el trasplante con drenaje venoso mesentérico o con drenaje sistémico. El primero consiste en las anastomosis entre vasos mesentéricos del injerto y del donante, siendo el más fisiológico ya que conserva el pasaje hepático. Suele usarse en pacientes que preservan su intestino, como los portadores de pseudobstrucción intestinal, pero no se puede emplear en los pacientes con SIC. En estos es preciso utilizar la segunda modalidad que consiste en que, una vez completa la enterectomía del intestino insuficiente residual, se procede a exponer la arteria aorta y la vena cava infrarrenal, donde se colocan injertos de interposición libres utilizando la arteria y la vena iliaca cadavérica del mismo donante para luego sobre ellos implantar los vasos mesentéricos del injerto.



**Figura 5. Trasplante intestinal aislado.** AP: anastomosis proximal (yeyuno-yeyuno). AD: anastomosis distal (ileocolónica con ileostomía terminal). DS: drenaje sistémico. DM: drenaje mesentérico.

El trasplante combinado hepato-intestinal (**Figura 6**) es el más laborioso y combina la hepatectomía (con preservación de la vena cava como se hace en el trasplante hepático) y la enterectomía (de igual modo que en el TI aislado). Cuando el procedimiento se hace en bloque, se debe agregar un paso extra, que es la confección de una derivación porto-cava término-lateral o término terminal a la vena cava infra hepática del hígado del donante, para asegurar el drenaje venoso del estómago, el duodeno-páncreas y el bazo nativos. Esta técnica ha sido denominada procedimiento de Omaha por haber sido los cirujanos de ese programa de trasplante los que la describieron originalmente y es la más usada en pacientes pediátricos (151, 152).



**Figura 6. Trasplante hepatointestinal**

Por último, respecto al trasplante multivisceral (**Figura 7**), esta denominación ha sido utilizada clásicamente para la variante de trasplante que incluye estómago, duodeno, páncreas, yeyuno, íleon e hígado en bloque. Este procedimiento es el llamado “clásico” para diferenciarlo de aquel en el que el hígado no es utilizado, por lo que se lo ha denominado "multivisceral modificado". La diferencia con el trasplante combinado radica en que durante la excenteración abdominal se remueven también el estómago, el duodeno-páncreas y el bazo por lo que no se debe realizar la derivación porto-cava para asegurar el drenaje venoso. El implante se realiza en bloque realizando una anastomosis venosa suprahepática-cava, implantándose un conducto arterial de la aorta del donante a la aorta infrarenal del receptor. La continuidad intestinal se restablece proximalmente mediante la realización de una anastomosis gastro-gástrica y distalmente de igual forma que en los procedimientos anteriores con una anastomosis ileocolónica con ileostomía en chimenea(153) .



**Figura 7. Trasplante multivisceral**

**- Indicaciones del trasplante intestinal**

Las causas de FI que pueden finalmente requerir un TI son diferentes en niños que en adultos. En la edad pediátrica el SIC es la causa más frecuente (más del 60%), aunque en la enfermedad de Hirschsprung extensa, la pseudobstrucción intestinal crónica idiopática o las diarreas intratables de la infancia puede ser también una opción terapéutica. En adultos la enteropatía isquémica y la enfermedad de Crohn son las causas más frecuentes (154).

El TI en niños con SIC está indicado en el FI irreversible tras agotar todas las opciones terapéuticas convencionales posibles o cuando se desarrollan complicaciones graves relacionadas con la administración de nutrición parenteral. Entre estas complicaciones graves está: la enfermedad hepática avanzada, la extensa pérdida de accesos venosos centrales por trombosis (cuando se haya perdido la mitad de los accesos convencionales que incluyen las venas yugulares y femorales en niños pequeños, y subclavias más las anteriores en niños mayores), repetidas sepsis graves relacionadas con catéteres venosos profundos (al menos 2

episodios al año de sepsis sistémicas secundarias a colonización del catéter central por gérmenes multirresistentes o complicaciones infecciosas metastásicas, como absceso cerebral, endocarditis y fallo multiorgánico) o alteraciones metabólicas graves de repetición (155, 156). El TI aislado se indica en ausencia de enfermedad hepática o cuando sea reversible. El trasplante combinado está indicado en casos de daño hepático irreversible, estados de hipercoagulabilidad, como déficit de proteína C, S, etc. (la inclusión del hígado cura este trastorno) y tumoraciones intraabdominales de escasa malignidad (como en tumores desmoides) que afecten al hígado y el intestino (157). Se ha propuesto el trasplante hepático aislado en los casos de niños con SIC que podrían adaptar el intestino, pero que han desarrollado daño hepático irreversible. En estos niños, una cascada de acontecimientos, que incluyen déficit de capacidad de síntesis, hipertensión portal, coagulopatía, hiperesplenismo, desarrollo de varices, etc., finalmente conduce a malabsorción, sepsis y hemorragia gastrointestinal, de tal forma que el daño hepático irreversible se convierte en un freno para la adaptación intestinal. En estos casos el trasplante hepático aislado tiene ciertas ventajas sobre la alternativa de trasplante hepatointestinal: mayor disponibilidad de órganos, técnicas mejor establecidas, resultados más contrastados y menor necesidad de inmunosupresión. No obstante, la experiencia al respecto es limitada, y los resultados referidos son contradictorios, por lo que solo se aplica en centros pediátricos con experiencia tanto en trasplante hepático como en TI, en niños menores de 4 años con enfermedad hepática terminal con probabilidad de adaptación intestinal con tolerancia enteral al menos del 50% de sus necesidades (158). Estas indicaciones podrían cambiar cuando los resultados del TI mejoren y cuando las medidas de la calidad de vida del paciente trasplantado muestren que esa mejoría también se aplica a la vida ordinaria (159, 160).

Las contraindicaciones del trasplante intestinal no difieren de las correspondientes a otros órganos sólidos. Está contraindicado de forma absoluta en niños con déficit neurológico profundo o progresivo, en la enfermedad extradigestiva incorregible que conlleva riesgo vital, en las malignizaciones, en las sepsis activas y en los problemas psicosociales graves e irresolubles. Hay

situaciones en que la contraindicación es relativa, como en la inmunodeficiencia, la neoplasias benignas de pronóstico poco claro y la imposibilidad de asegurar los accesos venosos profundos durante los 6 meses siguientes al trasplante (158).

#### **- Manejo post-trasplante**

El manejo post-trasplante tiene como objetivo maximizar la supervivencia del paciente y minimizar la morbilidad a largo plazo. Se requiere una minuciosa monitorización y ajuste de la terapia inmunosupresora, detección precoz y tratamiento agresivo de posibles episodios de rechazo y/o de complicaciones quirúrgicas, control de complicaciones infecciosas, sobre todo en pacientes pediátricos, y optimización progresiva de la nutrición enteral seguida de la discontinuación del soporte parenteral (161).

Respecto a la inmunosupresión, como se ha mencionado, el intestino es el más inmunogénico de los órganos que se trasplantan. La evolución en esta terapia ha sido uno de los pilares en la mejoría de los resultados. Las pautas disponibles son empíricas, pero todas usan desde la década de los años 90 el tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) como inmunosupresor de base, asociado o no a esteroides. Si bien el tacrolimus ha brindado grandes beneficios al TI, sus efectos adversos deben ser también cuidadosamente monitorizados, siendo la disfunción renal progresiva una causa de morbilidad creciente y mayor que en otros órganos sólidos trasplantados. Otros inmunosupresores empleados son la azatioprina (Imurel<sup>®</sup>) o el micofenolato mofetil (Cell Cept<sup>®</sup>). La inducción de la inmunosupresión es práctica habitual, bien con anticuerpos monoclonales antirreceptores de interleucina-2 (humanizados, como el daclizumab Zenapax<sup>®</sup>, o quiméricos, como el basiliximab Simulect<sup>®</sup>), globulina de conejo antitimocito (Timoglobulina<sup>®</sup>), que produce una depleción de linfocitos T, o alemtuzumab (Campath 1H<sup>®</sup>), anticuerpo anti-CD52 que produce una depleción casi total de linfocitos T y B, monocitos y células asesinas naturales de hasta 6 meses, poco utilizado en niños. El objetivo de la inducción es producir una depleción de linfocitos nativos que facilite una

modificación en la población linfocitaria del receptor (inmunosupresión tolerogénica) (162-165).

El rechazo sigue siendo la primera causa de pérdida del injerto y la presencia de rechazo subclínico ha llevado a todos los programas a instituir la utilización de la visión endoscópica y la biopsia ileal dirigida por endoscopia como los métodos de elección para el diagnóstico precoz de disfunción del injerto, ya sea por rechazo o por intercorrenencia viral o tumoral. Por el momento se considera que la imagen endoscópica y la clínica solo son orientadoras y las decisiones terapéuticas sólo pueden basarse en la anatomía patológica. La toma de muestras se realiza por un lado a intervalos regulares, según el protocolo de cada centro, y por otro lado a demanda, cuando la situación clínica lo requiera. Histológicamente, el rechazo agudo se caracteriza por el infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, la lesión del epitelio de las criptas y la apoptosis. Se clasifica en leve, moderado y grave. El rechazo crónico es una entidad emergente, conforme se incrementa la experiencia con el TI. Se caracteriza por la pérdida de las criptas y vellosidades, la presencia de infiltrado, predominantemente plasmocitario, y ulceraciones (166, 167). Los episodios de rechazo se tratan con bolos de metilprednisolona, y en ausencia de respuesta, las opciones son anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT-3), micofenolato mofetil o rapamicina. Recientemente se ha propuesto como alternativa el uso de Campath 1H o de timoglobulina, así como anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis alfa (infliximab) (168-170).

Otra complicación inmunológica del TI que hay que vigilar es la enfermedad injerto contra huésped (EICH), que ocurre por la activación y ataque de linfocitos donantes inmunocompetentes contra los tejidos del receptor (piel, intestino e hígado). Desde los primeros trabajos en el campo experimental y debido a que el intestino es un órgano muy rico en tejido linfoide, se postuló que el desarrollo de que esta complicación iba a ser una barrera inmunológica muy importante para el éxito del trasplante intestinal (135, 171), pero afortunadamente no se ha extrapolado al campo clínico y se ha descrito en pocos pacientes.

Las infecciones son frecuentes como consecuencia del alto grado de inmunosupresión necesario para prevenir exitosamente el rechazo, siendo la sepsis la segunda complicación en frecuencia tras el rechazo. Los factores predisponentes de sepsis son: la necesidad de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal y las infecciones de origen intraluminal por incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal (172). Se utiliza limpieza por arrastre del órgano antes de su implante, profilaxis antibiótica y solución descontaminante a base de antibióticos no reabsorbibles en el donante y en el receptor hasta el inicio de la dieta enteral para reducir el grado de translocación bacteriana por daño de la barrera mucosa asociado a la daño por preservación en el post-trasplante inmediato o al rechazo durante los días subsiguientes. Es habitual en el período inmediato postrasplante el uso de gammaglobulina hiperinmune anticitomegalovirus seguido de ganciclovir, **así como el uso de cotrimoxazol** como profilaxis para toxoplasmosis y *Pneumocystis jiroveci*.

Merece mención especial la primo-infección o reactivación de infección por virus de Epstein-Barr (VEB), especialmente problemática en pacientes pediátricos y que es responsable de gran parte de los casos de síndrome linfoproliferativo post-trasplante (173, 174). La recomendación actual es el enfoque preventivo realizando controles de las cifras de viremia mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (RT-PCR) de forma rutinaria y periódica, y la disminución sistemática de la inmunosupresión ante la presencia de viremias, aún asintomáticas (175, 176). La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) inducida por el VEB es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en receptores de órganos sólidos. Los trastornos van desde la hiperplasia reactiva policlonal de células B al linfoma. Los niños son más susceptibles que los adultos, y el primer año postrasplante es el período de mayor riesgo. El tratamiento consiste en la reducción/retirada de la inmunosupresión y el uso de antivirales. En los pacientes que no responden, se usan anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab<sup>®</sup>). Se recomienda monoquimioterapia a baja dosis, habitualmente con ciclofosfamida, en casos de desarrollo de malignización.

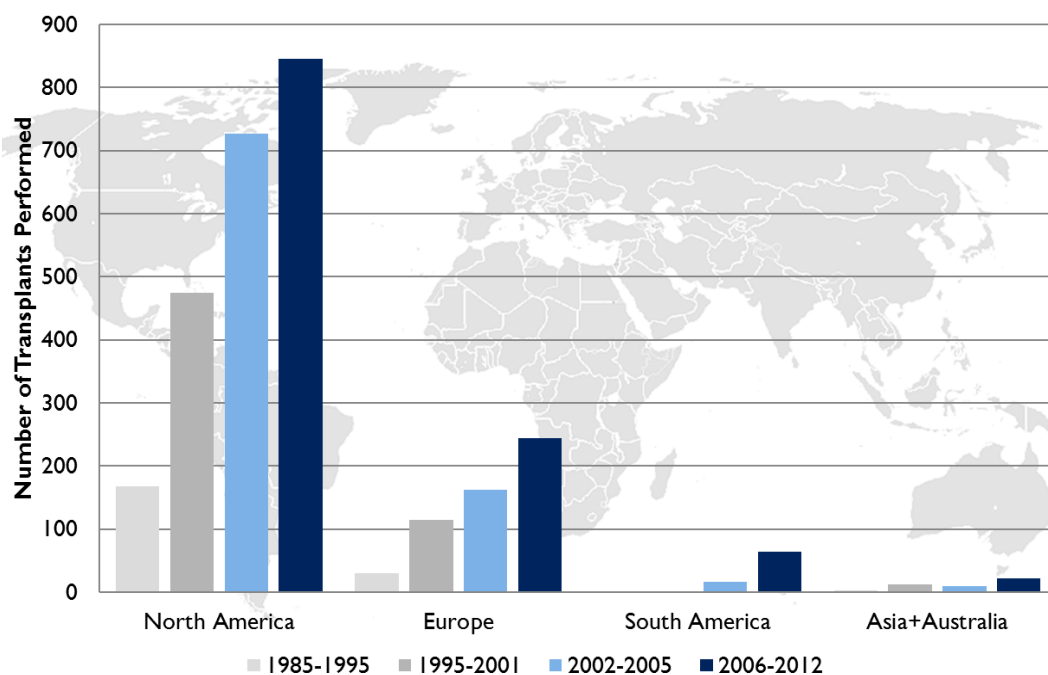


Respecto a la alimentación post-trasplante, en los primeros días se requiere NP, iniciando la alimentación enteral precozmente y de forma progresiva a través de la yeyunostomía, gastrostomía o sonda nasogástrica; tan pronto se observe que existe peristaltismo y funcionalidad del intestino a través del estoma. Al mismo tiempo que se introduce la alimentación enteral se desteta al paciente de la nutrición parenteral, que suele ser completa a los 30-60 días si la evolución es favorable. Debido a las altas pérdidas por el estoma, inicialmente los pacientes requieren reposición con grandes cantidades de líquidos intravenosos y progresivamente se va aumentando la administración enteral de fórmulas isosmolares. Se introduce la alimentación oral si es posible a partir del séptimo día (177).

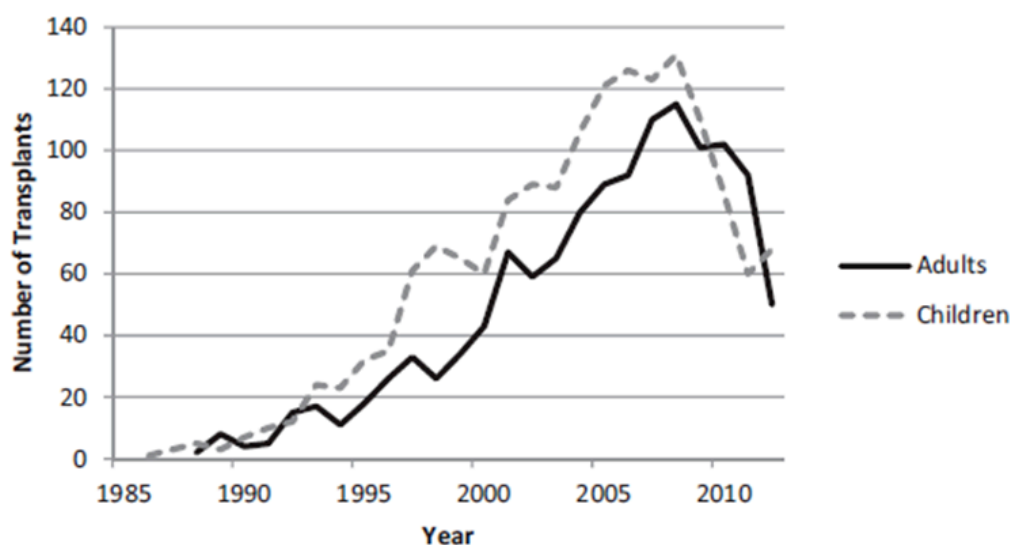
#### **- Estado actual del trasplante intestinal**

Para conocer el estado actual del TI hay que hacer referencia a los datos publicados del Registro Internacional de Trasplante Intestinal (149). Este registro se realiza a cargo del Dr. Grant desde 1985 y permite acceder a la información voluntariamente registrada por la mayoría de los centros del mundo involucrados en esta especialidad. Se actualiza cada dos años y se presentan los resultados durante el congreso mundial de la Asociación de Trasplante Intestinal. El último registro fue presentado en el XIII Symposium Internacional de Trasplante Intestinal celebrado en junio del año 2013 en Oxford, Inglaterra. Se anunció que hasta ese momento 82 centros se habían registrado y 47 de ellos reportaron actividad transplantológica durante el período 2011 – 2013 (178). El número total de receptores de trasplante intestinal reportados desde el comienzo del registro (período comprendido entre junio de 1985 y febrero de 2013) es de 2887 individuos, con una supervivencia actual del 49 %. El tipo de trasplante intestinal recibido ha sido: intestinal aislado en el 45,3%, hepatointestinal en el 31,2% y multivisceral en el 23,5% (80% clásico y 20% modificado). Del total de transplantados un 55,8% han recibido el trasplante a una edad inferior a 18 años y de estos pacientes actualmente sobreviven el 51%. En este grupo de edad han recibido un trasplante intestinal aislado el 36,2%, hepatointestinal un 45,5 % y

multivisceral el 18,3%. La mayor parte de los trasplantes se han realizado en centros pertenecientes a Norte América (**Figura 8**). Se ha observado que la actividad transplantológica ha experimentado un gradual ascenso desde sus inicios hasta el año 2007, con un descenso posterior tanto en adultos como en niños (**Figura 9**).

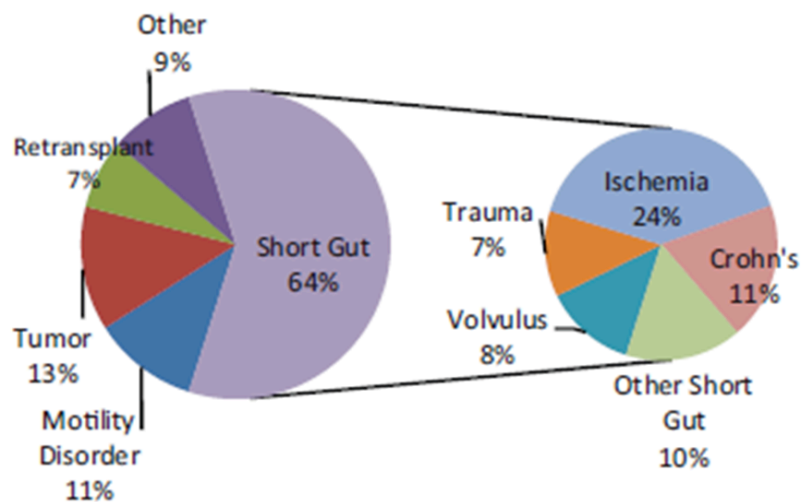


**Figura 8. Resultados del Registro Internacional de Trasplante Intestinal 1985-2013**

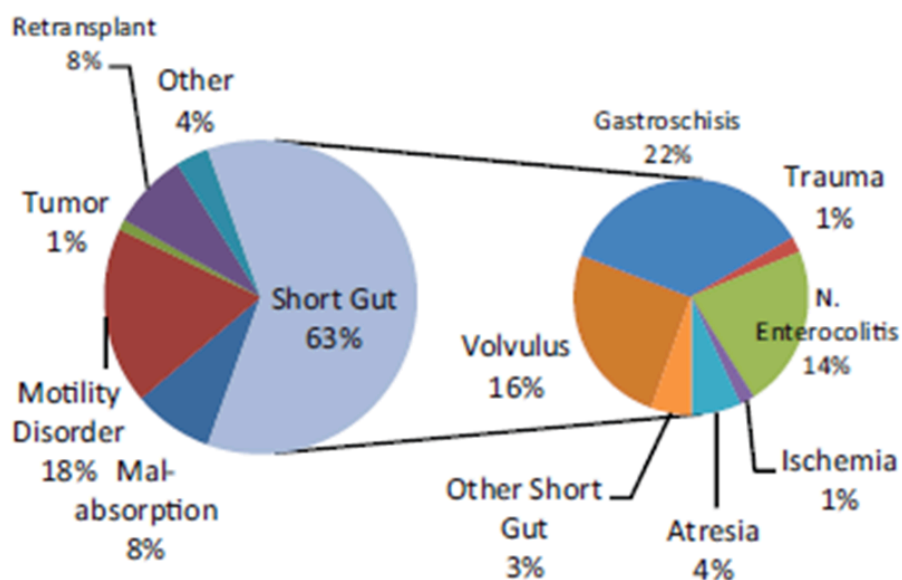


**Figura 9. Tendencia del número de trasplantes intestinales en niños y adultos a lo largo del tiempo de registro.**

La indicación más frecuentes de trasplante intestinal en todos los grupos de edad es el síndrome de intestino corto (63-64%), siendo las etiologías de este síndrome diferentes en adultos (isquemia en el 24% y enfermedad de Crohn en el 11%, son las más frecuentes) comparado con el paciente pediátrico (gastrosquisis en el 22%, vólvulo intestinal en el 16% y enteritis necrotizante en el 14%, son las más frecuentes). La segunda indicación de trasplante intestinal también difiere según la edad, mientras en los adultos son los tumores, en niños son los trastornos de motilidad intestinal. El retrasplante en ambos grupos es similar (7-8%).



**Figura 10. Indicación de trasplante intestinal en adultos**

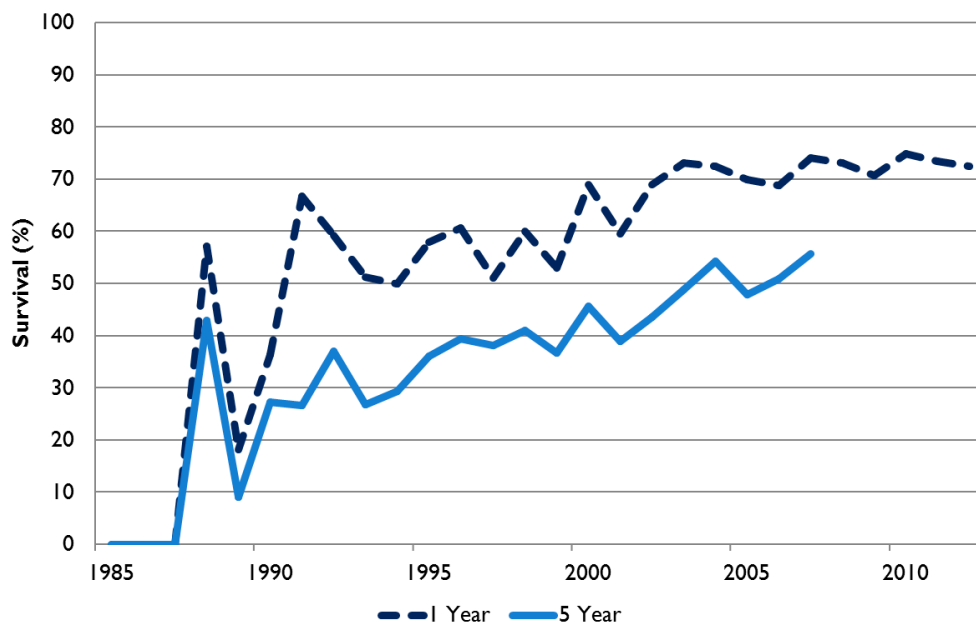


**Figura 11. Indicación de trasplante intestinal en niños**

La situación de los pacientes trasplantados en el último periodo registrado 6 meses tras el TI es de autonomía digestiva en un 60% de pacientes pediátricos y casi un 50% en adultos.

Actualmente la tasa de supervivencia global de los pacientes trasplantados es del 76%, 56% y 43% al 1, 5 y 10 años respectivamente, siendo discretamente

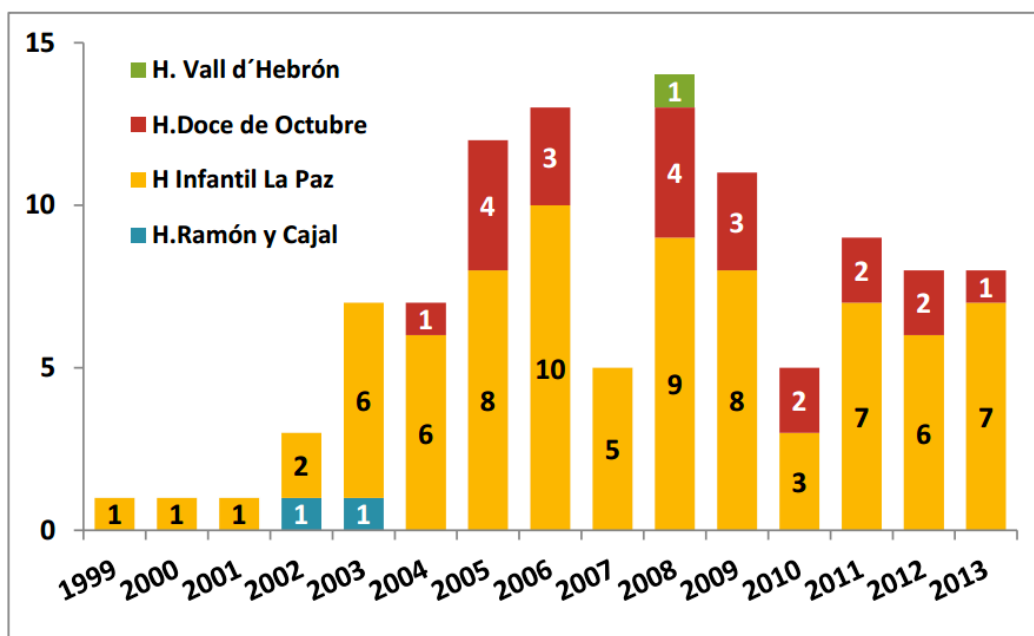
mejor en niños que en adultos. Esta tasa ha experimentado una mejoría progresiva en el tiempo desde que se puso en práctica el TI (**Figura 12**). Por otro lado, la tasa de supervivencia de un primer injerto es del 71% al año, 50% a los 5 años y 41%, a los 10 años. En los casos de segundo o tercer injerto se reduce a una 56% al año y un 35% a los 5 años. Esta tasa prácticamente se ha mantenido en el tiempo. Las causas de pérdida del injerto y de fallecimiento del paciente tampoco han experimentado cambios en el tiempo. En el 50% de los casos la sepsis sigue siendo la causa principal, seguida del rechazo del injerto en el 13% y de eventos cardiovasculares en el 8%.



**Figura 12. Tendencia de la tasa de supervivencia al año y a los 5 años de recibir el injerto.**

El factor predictivo que se ha relacionado con mejor pronóstico desde el inicio del registro ha sido la inclusión del hígado en el injerto trasplantado. Otros factores que se han ido objetivando como relevantes de buen pronóstico son que el receptor sea un paciente pediátrico y que el paciente se encuentre con nutrición parenteral domiciliaria justo previamente al trasplante.

En España actualmente existen tres centros acreditados y activos para la realización de TI. El primer centro en el que se puso en práctica fue en el Hospital La Paz de Madrid en el año 1999, pero solo ha realizado TI a pacientes pediátricos. En los otros 2 centros, por el contrario, solo se han transplantado a pacientes adultos, y son el Hospital 12 de Octubre de Madrid, que inició su actividad en el año 2006 y el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, que inició su actividad en 2008. La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) publica anualmente la actividad de trasplante intestinal desde el año 1999 (**Figura 13**) (179). El Hospital Infantil La Paz es el que acumula más experiencia en este tipo de trasplante y es el más activo en los últimos años.



**Figura 13. Número anual de trasplantes intestinales realizados en los hospitales españoles en el periodo 1999-2013**

#### **h. Programas de rehabilitación intestinal**

El desarrollo de los programas de TI en centros hospitalarios está evolucionando a la creación de Unidades de Rehabilitación Intestinal que integran en un programa multidisciplinario los tres procedimientos terapéuticos básicos en los pacientes con fracaso intestinal: a) soporte nutricional, b) farmacoterapia nutricional con antisecretores, reguladores de la motilidad, administración de nutrientes específicos y/o factores de crecimiento, y c) cirugía que incluya la reconstrucción autóloga del intestino y el trasplante intestinal y hepático (24, 180-184). Los programas de rehabilitación intestinal tienen por objetivo eliminar o reducir la necesidad de nutrición parenteral de los enfermos con FI, tratando simultáneamente de mejorar su longevidad y calidad de vida, minimizando a la vez los costes del tratamiento y las complicaciones. Para ello, integra un grupo multidisciplinario de profesionales con interés en el FI, compuesto por gastroenterólogos, cirujanos, dietistas, personal de enfermería especializado, psicólogos y asistentes sociales. La premisa actual de estas unidades especializadas en el tratamiento de la FI es que "todo paciente que ingresa para evaluación a una unidad de trasplante debe ser primero un potencial candidato a rehabilitación".

Entre sus ventajas destacan las siguientes: optimización de los resultados, reducción de costes, mayor interacción entre las distintas modalidades de tratamiento, mayor flexibilidad para cambios rápidos, comunicación más dinámica del paciente y sus familiares con los cuidadores, así como la continuidad percibida por el paciente en el tratamiento que recibe (184). Otras ventajas son la mayor posibilidad del enfermo y sus familiares para relacionarse con otros pacientes con problemas similares y permitir reunir un número suficiente de casos para el desarrollo de trabajos de experimentación clínica. Los elevados costes del tratamiento con soporte nutricional, así como la creación de una población cada vez mayor de enfermos con FI, obligan a la instauración de una política nacional de control y gestión. Los centros que integran todas las opciones terapéuticas mejoran los resultados y optimizan el coste, por lo que el fomento de Unidades de

Rehabilitación Intestinal ha de ser una prioridad de la administración. De hecho, uno de los objetivos inmediatos de estas unidades es disminuir las necesidades de nutrición y de trasplante en un número significativo de enfermos referido.

La Unidad de Rehabilitación Intestinal del Hospital Infantil La Paz es la única que incluye la realización de TI como opción terapéutica en pacientes pediátricos en nuestro país, como se ha comentado. Este centro obtuvo la acreditación para el programa de TI pediátrico en 1997, aunque no se realizó el primer TI hasta dos años después. Desde entonces se han evaluado para trasplante a 230 niños remitidos desde todas las comunidades autónomas de los que se han incluido en lista a 98 candidatos (el 42,6%). El 45% de los evaluados alcanzó la autonomía digestiva sin necesidad de trasplante. Se incluyeron 109 pacientes en el programa de NP domiciliaria (de los que permanecen 29). Se han trasplantado 69 niños (el 70% de los incluidos en lista) y se han realizado un total de 86 trasplantes. El 21,5% de candidatos ha fallecido en lista de trasplante y en el 5%, se ha contraindicado el trasplante, en la mayoría de casos por encefalopatía asociada. Las causas por las cuales se ha precisado el trasplante ha sido: SIC en 45 casos (52,3%), retrasplante en 17 casos (19,7%), trastorno motor en 14 casos (16,2%), alteraciones de la mucosa intestinal en 5 casos (5,8%), y misceláneas en 5 casos (5,8%). Respecto al tipo de trasplante, en 26 ha sido intestinal aislado (30,2%), en 22 hepatointestinales (25,5%) y en 38 multiviscerales (44,1%), tres de ellos multivisceral modificado. En comparación con el registro mundial en pacientes pediátricos en este centro destaca un porcentaje elevado de trasplantes multiviscerales, probablemente en relación con el alto porcentaje de retrasplantes que se han precisado y el daño hepático que ya presentan cuando son evaluados. Las complicación más frecuentes del trasplante han sido: las infecciones por virus en el 60% (infección o reactivación por VEB en el 40% y por CMV en el 20%), seguido del rechazo del injerto en el 17% (agudo en el 12% y crónico en el 5%), las complicaciones hematológicas en el 17% (sobre todo anemia hemolítica autoinmune), el EICH en el 15% y la ELPT en el 15%. La supervivencia registrada ha sido del 81% al año del trasplante, del 75% a los 3 años y del 70 % a los 5 años (superior a la media global).



## **1.2. CITRULINA PLASMÁTICA COMO BIOMARCADOR DE FUNCIÓN INTESTINAL**

### **a. Biomarcadores de función intestinal**

Un biomarcador, según el Instituto de Salud Estadounidense, se define como una característica que se puede medir objetivamente y que se puede evaluar como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a un agente terapéutico (185). Se emplea por tanto para la detección de enfermedades, el establecimiento de la dosis correcta de un fármaco o el control y seguimiento de una respuesta terapéutica individual. Los biomarcadores se pueden dividir fundamentalmente en dos tipos: 1) marcadores para diagnóstico, pronóstico o para dar información del estado fisiológico del organismo sin relación con la respuesta a un fármaco y 2) marcadores para determinar el efecto o la respuesta fisiológica de un fármaco en el laboratorio. La búsqueda de una molécula que pueda utilizarse como biomarcador consiste en buscar compuestos que muestren diferentes características entre su determinación en estado de salud respecto al estado de enfermedad. Las características del biomarcador ideal son: que tenga una alta sensibilidad, alta especificidad, alto valor predictivo positivo, relevancia preclínica y clínica (válido en modelos animales y humanos) y que su determinación sea rápida, de fácil acceso en la práctica clínica, se utilicen métodos no invasivos y con un impacto económico no excesivo (185).

El intestino delgado es un complejo órgano multicelular que desarrolla múltiples funciones fisiológicas claves para el organismo. Su principal función es la asimilación de nutrientes llevada a cabo por los enterocitos, la cual está interrelacionada con otras funciones intestinales complejas como son la defensiva, endocrina y neuromotora. El intestino forma parte del conjunto de vísceras que drenan por vía portal y que contienen los tejidos metabólicamente más activos del cuerpo, responsables del 10-20% del gasto energético total y de hasta un 50% del recambio de algunos aminoácidos, siendo estos últimos el principal combustible

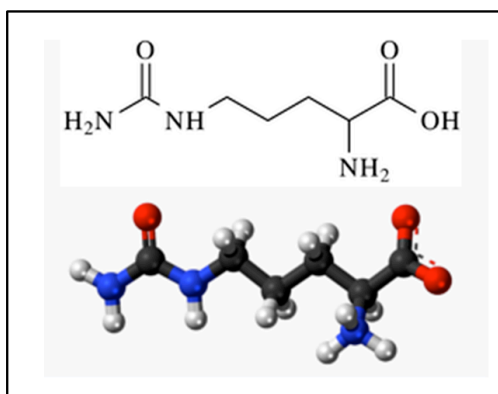
para el enterocito (186, 187). En el intestino delgado se lleva a cabo la síntesis de apoproteínas y el metabolismo de aminoácidos, y en el colon la producción y consumo de los ácidos grasos de cadena corta. La cuantificación de la actividad metabólica de la masa enterocitaria, sobre todo del intestino delgado, representa hipotéticamente la capacidad absorbente de nutrientes en el intestino (188, 189). Se han propuesto diferentes biomarcadores de función intestinal relacionados con el metabolismo enterocitario, siendo la citrulina plasmática uno de los más recientes, de fácil determinación y con alta reproductibilidad (190).

Previamente al estudio de la citrulina plasmática se habían propuesto otros biomarcadores como alternativa a las pruebas funcionales de absorción consideradas patrón de oro en la valoración de la integridad de la función intestinal (191). Respecto a las pruebas funcionales de absorción, las más utilizadas han sido el test con D-xylosa (192), el test de 3-o-metil-D-glucosa (193) y el ratio de digestión de grasas y proteínas (194, 195). Al ser muy laboriosas, presentar una baja reproductibilidad y, además, no analizar de forma más completa la función intestinal, se han considerado de difícil aplicación en la práctica clínica (190). Las primeras moléculas que se estudiaron como potenciales biomarcadores fueron la diamino oxidasa (DAO) (196), la apoproteína IV (197) y el betacaroteno, siendo la primera la más estudiada. La DAO es una enzima involucrada en el catabolismo de las poliamidas que parece ser producida en cantidad abundante en tejidos con elevado recambio celular como la mucosa intestinal. Los estudios que emplearon DAO como biomarcador concluyeron que una única determinación en sangre no era suficientemente sensible, por lo que se propuso un estudio dinámico con determinaciones seriadas tras la administración de heparina intravenosa (196). Finalmente, ante las dificultades técnicas y la obtención de una baja sensibilidad y especificidad, este test dinámico fue abandonado (198). Otros biomarcadores posteriormente estudiados que en principio parecían muy prometedores han evidenciado utilidad únicamente en enteropatías producidas por mecanismos fisiopatológicos concretos, lo que ha limitado su uso. Entre estos biomarcadores se encontraban la calprotectina fecal y las proteínas intestinales ligadas a ácidos grasos (FABP). La calprotectina fecal es

una proteína relacionada con el metabolismo del calcio y presente en cantidad abundante en los neutrófilos. Ha demostrado ser un marcador sensible de inflamación intestinal producida por infiltración de neutrófilos en la luz intestinal tras aumentar la permeabilidad de la mucosa, como ocurre en la enfermedad de Crohn (199). Tiene el inconveniente de ser un biomarcador que presenta poca especificidad y que no evalúa la función de absorción de la mucosa intestinal, sino solo su estado de inflamación (190). La determinación sérica por inmunoensayo de los niveles de las FABP, tanto las de tipo intestinal (I-FABP) como las de tipo hepática (L-FABP), ha sido también muy estudiado como biomarcador. Las FABP son proteínas citoplasmáticas que se sintetizan en las vellosidades de los enterocitos intestinales, por lo que se postuló que un aumento importante en sangre debería ser un indicador de pérdida de integridad epitelial (200-202). El problema es que solo ha demostrado ser un biomarcador sensible en las enteropatías en las que el daño intestinal se produce por necrosis de la mucosa intestinal secundaria a isquemia (203), pero no en otras situaciones en las que se ha analizado, como en el rechazo en los receptores de trasplante intestinal (204) o en el daño intestinal inducido por radioterapia (205, 206).

#### **b. El metabolismo interorgánico de la citrulina plasmática.**

La citrulina ( $C_6H_{13}N_3O_3$ ) es un aminoácido, es decir, una molécula orgánica que en su composición posee un grupo amino ( $-NH_2$ ) y un grupo carboxilo ( $-COOH$ ).



**Figura 14. Estructura química de la citrulina**

Su nombre procede del *citrullus vulgaris* (comúnmente conocido como sandía), por ser el fruto en el que se aisló por primera vez en los años 70 (207); aunque no se encuentra en la mayoría de los alimentos. Es un aminoácido incoloro, hidrosoluble y que, al contener un carbono  $\alpha$  asimétrico, puede existir con dos conformaciones especulares diferentes no superponibles, la L y la D, siendo la primera su forma natural. La L-citrulina tiene la capacidad de formar enlaces peptídicos pero, a diferencia de la mayoría de los L-aminoácidos, el organismo no lo emplea para la síntesis de proteínas (207). Los primeros estudios de su función en mamíferos concluyeron que era un metabolito intermedio del ciclo de la urea, lo cual, junto al hecho de que no era un aminoácido esencial y no formaba parte de las proteínas, produjo un desinterés inicial por parte de la comunidad científica. Fue en 1980 cuando, a raíz de las investigaciones realizadas con esta molécula en modelos animales por Windmueller y Spaeth empezó a considerarse que pudiera tener algún interés (208). Estos autores demostraron que, tras la administración oral de arginina y glutamina, el intestino liberaba grandes cantidades de citrulina a la circulación sistémica, lo cual constituyó el primer paso hacia la demostración del complejo metabolismo interorgánico que presenta este aminoácido. Diversos estudios han demostrado que la distribución tisular del metabolismo de la citrulina involucra especialmente al intestino delgado, el hígado y los riñones, con tres importantes reacciones químicas:

- 1) Biosíntesis de la arginina a partir de la glutamina en el intestino y en los riñones
- 2) Síntesis del óxido nítrico a partir de la arginina en el riñón
- 3) Transformación intrahepática de amoníaco en urea (ciclo de la urea)

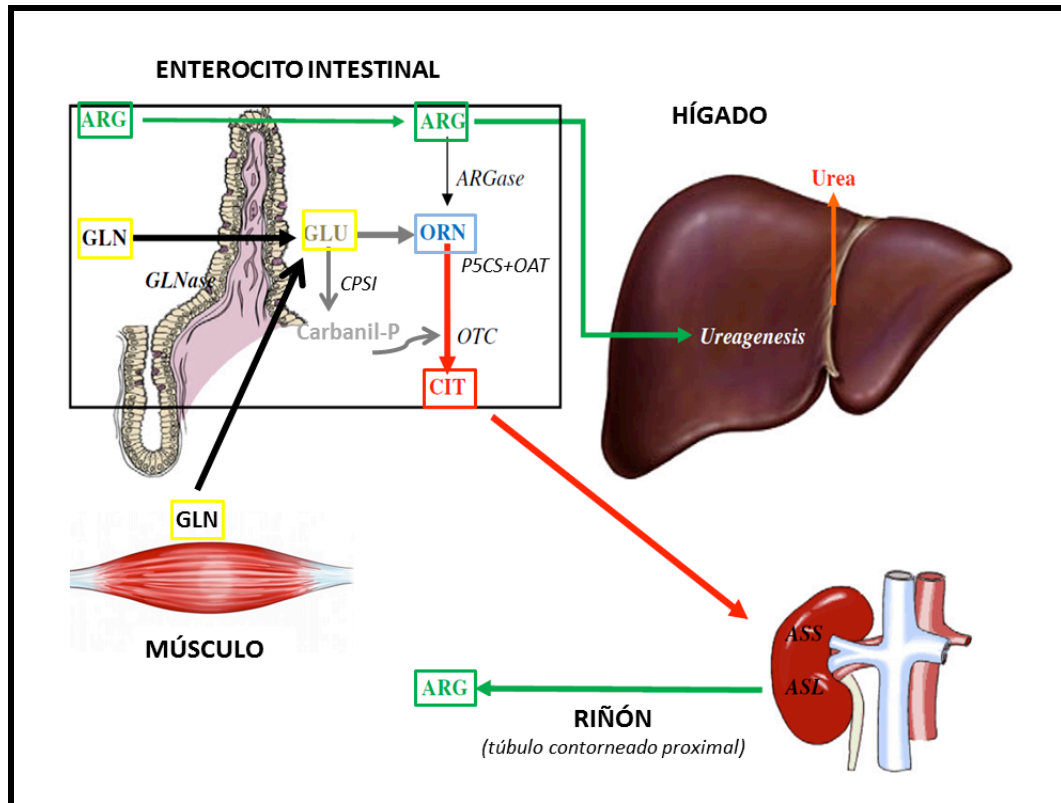
En el intestino, principalmente en la parte media y distal de las vellosidades intestinales del yeyuno proximal, la glutamina proveniente de la alimentación (66%) o de la sangre arterial que irriga los tejidos periféricos, en especial el sistema músculo-esquelético (33%), es absorbida y metabolizada, produciendo la mayoría de la citrulina circulante (186). La glutamina es el aminoácido más abundante en plasma y juega un papel clave en el metabolismo del resto de aminoácidos y de las proteínas en el ser humano al igual que en otros mamíferos

(209). De hecho, los órganos corporales se pueden clasificar en productores de glutamina o en consumidores de glutamina (210). Mientras el sistema músculo esquelético es el órgano productor por excelencia, el intestino delgado se ha identificado como el órgano consumidor más importante, sobre todo a nivel de los enterocitos (209). En la síntesis de citrulina desde la glutamina están involucradas 5 enzimas mitocondriales, que son: la glutaminasa fosfato dependiente (PDG), la sintetasa de pirrolin-5-carboxilato (P5CS), la ornitina aminotransferasa (OAT), la ornitina carbamoiltransferasa (OTC) y la sintetasa de carbamoilfosfato (CPSI) (211-214). La enzima P5CS solo se encuentra en los enterocitos del intestino delgado (212, 215, 216). La cadena de reacciones bioquímicas para la síntesis de citrulina (**Figura 15**) comienza cuando la enzima PDG convierte la glutamina en glutamato y amoníaco. A continuación el glutamato es convertido en pirrolin-5-carboxilato por la enzima P5CS, que es metabolizado en ornitina por la enzima OAT; mientras que el amoníaco es convertido en carbamoil fosfato por la enzima CPSI. Finalmente, tanto la ornitina como el carbamoil fosfato son convertidos en citrulina por la enzima OCT (207).

En el riñón, a nivel de los túbulos renales proximales, se cataboliza el 83% de la citrulina liberada por el intestino al torrente sanguíneo y se convierte en arginina. La arginina es el precursor esencial del óxido nítrico que regula el flujo sanguíneo intestinal, la secreción y la migración celular epitelial (208, 217). La conversión de citrulina en arginina se lleva a cabo por un ciclo de la urea parcial en el que están involucradas las enzimas arginosuccinato liasa (ASL) y ornitina carbamoiltransferasa (ASS). La arginina sintetizada se libera a la circulación sistémica y en adultos cubre todos los requerimientos de arginina que precisa el organismo. Representa el 60% de la arginina sintetizada *de novo*, pero solo el 5-15% de la arginina circulante. En el caso de los recién nacidos, como la leche materna es deficitaria en arginina, pero contiene abundante glutamina, la síntesis endógena de arginina es crucial (207).

La principal razón por la que el metabolismo citrulina-arginina se divide entre dos órganos está en relación con la eficacia del hígado en captar arginina. De hecho, si no se hubiera producido esta adaptación metabólica, la mayor parte de la arginina proveniente de los alimentos sería captada en la circulación portal por el hígado dejando una escasa cantidad disponible para otros órganos. Además, considerando que la arginina es un regulador positivo de la ureogénesis (a través de la activación de la N-acetilglutamato sintetasa), otros aminoácidos se metabolizarían en exceso de forma inapropiada (207). En conclusión, parece que la citrulina constituye la solución a este problema, ya que actúa como una especie de máscara para que la arginina pueda eludir el hígado y así estar disponible para el resto del organismo (207, 208). Por lo tanto, la conversión de citrulina en arginina es muy importante para mantener la homeostasis del balance nitrogenado corporal. De hecho, cuando el consumo de proteínas se reduce, aumenta la expresión de la enzima OTC en el intestino promoviendo la síntesis de citrulina y de ese modo se permite una regulación a la baja en la ureogénesis hepática (207).

En el hígado, la citrulina es un metabolito intermediario que interviene en el ciclo de la urea. Ésta es una vía metabólica no relacionada con otras vías, porque toda la citrulina sintetizada en la mitocondria del hepatocito es convertida en el citoplasma en otros productos del ciclo de la urea, sin que exista ninguna liberación a la circulación sanguínea (207).



**Figura 15. Metabolismo interorgánico de la citrulina.** Aminoácidos: citrulina (CIT); arginina (ARG); glutamina (GLN); ornitina (ORN). Enzimas: glutaminasa fosfato dependiente (GLNase); sintetasa de pirrolin-5-carbolixilato (P5CS); ornitina aminotransferasa (OAT); ornitina carbamoiltransferasa (OTC); sintetasa de carbamoilfosfato (CPSI); arginasa (ARGase); arginosuccinato liasa (ASL); ornitina carbamoiltransferasa (ASS).

En conclusión, las peculiaridades de la citrulina de ser un aminoácido prácticamente de origen endógeno que no forma parte de la mayoría de alimentos, que es sintetizado por los enterocitos a partir de la glutamina y que el hígado no absorbe llegando intacta a los tejidos periféricos, lo colocaron en destacada posición atrayendo el interés científico especialmente en la evaluación de la función del intestino delgado.

### **c. Determinación e interpretación de los niveles de citrulina plasmática**

Para la cuantificación de aminoácidos en fluidos biológicos, incluida la citrulina plasmática, se emplea como método de referencia la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, siglas en inglés) por su alta sensibilidad, especificidad y reproductibilidad (218, 219). La cromatografía incluye una amplia gama de técnicas que llevan a cabo el aislamiento y purificación de biomoléculas a partir de una mezcla compleja al distinguir sus características físico-químicas. Las técnicas de cromatografía se distinguen, por un lado, según el fundamento físico-químico en el que se basa la separación (cromatografía de absorción, de reparto, de intercambio iónico, de filtración molecular, hidrofóbica o fase reversa y de afinidad), y por otro por el material sobre el que se lleva a cabo (cromatografía de papel, de capa fina, en columna y líquida de alta resolución).

En algunos centros se ha propuesto la combinación de la cromatografía líquida con la espectrometría de masas en tándem (TMS, siglas en inglés) para la cuantificación de la citrulina plasmática. La espectrometría de masas es una técnica analítica en la que los átomos y moléculas de una muestra son ionizados para luego poder separarlos. La TMS en gota de sangre seca es una técnica muy utilizada para el estudio de aminoácidos en pediatría al no ser invasiva y requerir una mínima cantidad de sangre (220), por lo que se ha propuesto como alternativa a la técnica clásica HPLC para la determinación de la citrulina. Se ha empleado en algunos estudios en los que se analizaba el valor de la citrulina plasmática como biomarcador de función intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto (221) y en trasplantados intestinales (222), ya que podía facilitar el envío de muestras desde centros distintos al propio en el que se realizaba el análisis. Pero en estos estudios se ha observado una alta variabilidad en los resultados en comparación con los obtenidos con el uso del HPLC, lo cual, junto a su alto coste, ha dificultado su implantación en la práctica clínica.

La concentración en plasma de la mayoría de los aminoácidos es difícil de interpretar, ya que el pool intracelular suele ser mayor que el plasmático y por su



incorporación en la síntesis proteica (223). Ambas limitaciones no se dan en el caso de la citrulina, lo cual supone una gran ventaja en la interpretación de sus niveles plasmáticos. A pesar de ello hay que considerar situaciones clínicas que pueden producir un aumento o descenso de los niveles de citrulina. Teóricamente, solo hay 2 situaciones en las que se puede producir un descenso de los niveles, que son el aumento en su utilización y la disminución de su producción. La primera situación no ha sido descrita, y la segunda se produce cuando hay una reducción de la masa enterocitaria (como en el síndrome del intestino corto), una deficiencia de las enzimas mitocondriales del ciclo de la urea (N-acetilglutamato sintetasa, CPSI u OTC) o un déficit de glutamina (190). En situaciones de estrés metabólico grave, como en la sepsis o pancreatitis aguda, se produce disminución de la glutamina biodisponible, además de una reducción en la actividad de la enzima glutaminasa, y como consecuencia la citrulinemia sufre también un descenso (224-226). Por el contrario, situaciones como la inflamación sistémica o intestinal (227), la malnutrición severa o la hipoalbuminemia (190) no parecen influir en los niveles de citrulina. Por otro lado hay que considerar las situaciones que aumentan la citrulinemia: aumento de la producción o disminución de su utilización. La primera situación puede ser provocada por el aumento de la producción intestinal por disminución de la ingesta proteínica (190). La disminución en su utilización se produce si hay una disminución de la depuración en la orina en casos de insuficiencia renal (190) o en ciertas deficiencias de enzimas del ciclo de la urea (sintetasa de succinato de arginina en las citrulinemias I, II y III; liasa de succinato de argnina; carboxilasa de piruvato) (207). La disfunción renal es la situación más relevante a tener en cuenta y, según los estudios realizados al respecto, hay una correlación entre la elevación de citrulina y el descenso de la función renal evaluada por el aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal moderada, con aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min o un estado de deshidratación significativa que pueda producir insuficiencia renal prerrenal, la citrulinemia se sobreestimarán (228). Por último se ha evidenciado que la disfunción hepática, incluso en pacientes con cirrosis severa descompensada, no parece alterar los niveles de citrulina (229, 230).

Según los estudios realizados en los países occidentales sobre el nivel normal de citrulina plasmática se ha evidenciado que el 95,5% de adultos sanos con función intestinal normal y sin insuficiencia renal tienen un nivel entre 20 y 60  $\mu\text{mol/L}$ , con una media de 40  $\mu\text{mol/L}$  (231, 232). En edades extremas de la vida existen variaciones en estos niveles. En los primeros meses de vida está significativamente disminuida probablemente por una actividad enzimática enterocitaria aún inmadura (232). La media a los 6 meses de edad es de 26  $\mu\text{mol/L}$  (rango 14-32  $\mu\text{mol/L}$ ), a los 2 años de 28  $\mu\text{mol/L}$  (rango 17-35  $\mu\text{mol/L}$ ), de los 6 a los 16 años de 30  $\mu\text{mol/L}$  (rango 23-39  $\mu\text{mol/L}$ ) y luego se iguala con el adulto (233). En los mayores de 70 años, por el contrario, la media suele estar más elevada probablemente en relación a cierta disfunción renal (234). También se han visto ciertas variaciones raciales. En un estudio se ha objetivado en la raza china un valor medio significativamente menor (17  $\mu\text{mol/L}$ ) en comparación con los estudios en raza caucásica, probablemente en relación a diferentes técnicas de laboratorio para su medición, diferencias genéticas y diferencias en los hábitos dietéticos (235).

#### **d. Citrulina plasmática como biomarcador de función intestinal en niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto.**

En el manejo del SIC es esencial identificar de la forma más precoz posible los pacientes que van a presentar un FI permanente y van a precisar un trasplante intestinal. En pacientes pediátricos es aún más importante, ya que la hepatopatía por NP prolongada es más rápida y mortal, y en ocasiones se incluyen demasiado tarde como candidatos al trasplante, lo que ensombrece su pronóstico. Clásicamente en adultos se predice la función absorbente intestinal alcanzable en función de la medición del remanente de intestino delgado postduodenal, al considerarse el principal factor predictivo por su estrecha correlación con el tiempo necesario para conseguir la autonomía digestiva (23). Dicha correlación en niños no se produce en todos los casos, ya que con frecuencia no es posible llevar a cabo una correcta medición del remanente intestinal en algunas patologías

causantes de SIC que se dan solo en la infancia, como en la enterocolitis necrotizante por la importante inflamación de la mucosa intestinal, en la gastrosquisis por las frecuentes adherencias o en algunas atresias que precisan múltiples anastomosis. Además, el proceso de adaptación es más frecuente y rápido en niños cuando se establece el SIC a menor edad (236, 237). Por otro lado, el avance en la nutrición oral con reducción de la nutrición parenteral en la práctica clínica es un proceso empírico muy largo, que básicamente se realiza por ensayo y error, inicialmente considerando la longitud del remanente intestinal para estimar la velocidad de avance y finalmente ajustándola según la clínica digestiva del paciente, su exploración física, la valoración de su estado nutricional y los parámetros bioquímicos en los análisis de sangre y orina (238). En conclusión, la toma de decisiones en el manejo de pacientes pediátricos con SIC en las Unidades de Rehabilitación Intestinal continúa siendo un reto y la viabilidad de un marcador fiable de masa residual de enterocitos funcionantes sería muy útil, por un lado, como marcador pronóstico y, por otro, para monitorizar la adaptación del intestino remanente en el tiempo.

Al igual que en el fracaso renal o hepático se emplean marcadores bioquímicos de la función de estos órganos, como son la creatinina y las transaminasas respectivamente, se comenzó a pensar en buscar algún biomarcador en sangre que estuviera en relación con la masa enterocitaria funcionante para facilitar el diagnóstico y determinar el pronóstico de los pacientes con fracaso intestinal. Con esta idea se abrieron líneas de investigación de la actividad metabólica del intestino, especialmente en relación con el metabolismo de aminoácidos y sus productos intermedios. A principios de los años 80, las investigaciones de Windmueller y Spaeth en mamíferos sanos indicaban la importancia del eje intestino-riñón en el metabolismo de la glutamina, como ya se ha comentado (208). Las primeras investigaciones centradas en el SIC, tanto en modelos animales como en humanos, se llevaron a cabo entre los años 1991-1994. Estudios en ratas objetivaron que tras resecciones intestinales masivas no se producían cambios en los niveles de glutamina plasmática, pero sí un significativo descenso de citrulina plasmática de hasta el 60% y un descenso variable de

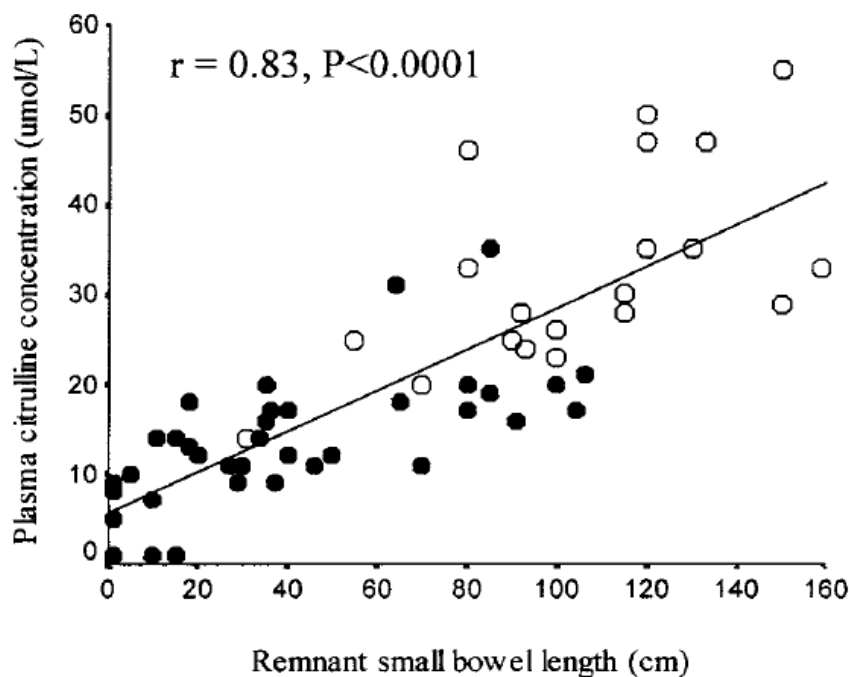
arginina plasmática (239, 240). En los primeros estudios en humanos, que incluyeron tanto pacientes adultos (241) como niños (242) con resecciones intestinales, se objetivó que se producía una reducción del flujo interorgánico de glutamina de hasta un 20% comparado con sanos. A partir de ese momento las investigaciones se centraron en la citrulina como producto intermedio del metabolismo de la glutamina.

En 1998 y 1999 se publicaron los primeros estudios en pacientes con SIC en los que se realizaron mediciones específicas de la citrulina plasmática. Inicialmente se analizó una pequeña muestra de pacientes en distintas situaciones evolutivas en los que se observó que la citrulina estaba un 50% por debajo de los niveles medidos en controles sanos, tanto en niños como en adultos (189, 243). En el año 2000, Crenn y col. publicaron un estudio pionero que evaluaba la correlación entre la situación clínica y los niveles de citrulina plasmática en una muestra amplia de 57 adultos con SIC (231). Se llevó a cabo un seguimiento de al menos 2 años tras establecerse el remanente intestinal y, al final del seguimiento, se clasificaron los pacientes en función de si habían alcanzado la autonomía digestiva manteniendo buen estado nutricional (FI transitorio en 20 casos) o si, por el contrario, no lo habían conseguido (FI permanente en 37 casos). Observaron que la media del valor de la citrulina era significativamente menor en la muestra global de pacientes con SIC que en una muestra de 51 controles sanos ( $20 \pm 13 \mu\text{mol/L}$  vs  $40 \pm 10 \mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0,001$ ) y a su vez era menor en el grupo de pacientes con FI permanente al compararlo con el grupo de FI transitorio ( $13 \pm 7 \mu\text{mol/L}$  vs  $33 \pm 13 \mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0,01$ ). Por otro lado, hallaron una correlación positiva entre la citrulina plasmática y el principal factor pronóstico de SIC que es la longitud del remanente intestinal, correlación también observada con el área estimada del intestino delgado remanente ( $r = 0,86$ ;  $P < 0,001$  y  $r = 0,83$ ;  $P < 0,0001$ ; *respectivamente*). Estas correlaciones eran independientes de posibles factores de confusión, como el tipo de circuito anatómico del intestino remanente, el estado nutricional del paciente (valorado por la albuminemia y el índice de masa corporal) y el aporte de NP necesario. Coincidiendo con el momento de la determinación de citrulina se calculó el grado de dependencia de NP y se

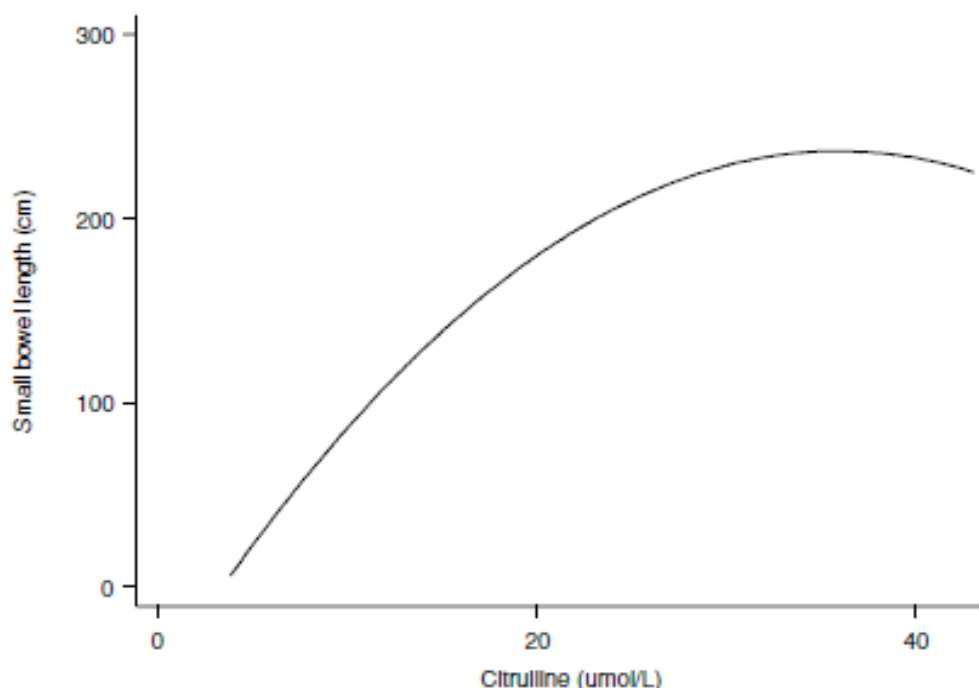
realizaron estudios de la función absorbente intestinal mediante el balance entre ingesta y pérdida en heces de grasas y de proteínas, cuantificadas por el método de Van de Kamer y técnicas de quimioluminiscencia respectivamente. Se encontró correlación inversa entre el valor de la citrulina y el porcentaje del total de energía aportada mediante NP ( $r=0,65$ ;  $P<0,001$ ) y correlación positiva entre la citrulina y los coeficientes de absorción neta de proteínas y grasas ( $r=0,47$ ;  $P=0,001$  y  $r=0,53$ ;  $P=0,001$ ; respectivamente), siendo el valor de estos últimos significativamente menor en el grupo de FI permanente. Además observaron que en los pacientes que durante el proceso de adaptación presentaban hiperfagia la citrulina era superior que la de los normofágicos ( $20\pm 9 \mu\text{mol/L}$  vs  $14\pm 8 \mu\text{mol/L}$ ;  $P=0,01$ ). Finalmente estimaron que el punto de corte del valor de la citrulina plasmática que mejor diferencia entre FI permanente y transitorio en su muestra de estudio era de  $20 \mu\text{mol/L}$ , con una sensibilidad (S) del 92%, una especificidad (E) del 90%, un valor predictivo positivo (VPP) del 95% y un valor predictivo negativo (VPN) del 86%.

Desde el estudio de Crenn hasta el año 2009, fecha en la que se planteó esta tesis doctoral, se habían publicado al menos 8 estudios más en adultos (221, 227, 235, 238, 244-247), y otros 4 estudios en niños con SIC (237, 248-250) en los que se analizaba si la citrulina plasmática podría ser un biomarcador del intestino delgado remanente funcional. Todos los estudios hallaron una clara correlación entre los niveles de citrulina plasmática y la longitud del remanente de intestino delgado, con un coeficiente de correlación con rango entre 0,44 a 0,82 (221, 227, 231, 235, 238, 248, 250), aunque en un estudio se puntualizaba que en dicha correlación no parecía participar la longitud del íleon remanente puesto que es en la primera parte del intestino delgado donde se encuentra la localización principal del sistema enzimático encargado de la síntesis de citrulina (95). Además, tanto el diámetro estimado como el área de superficie estimada del intestino remanente también se han correlacionado de manera independiente con la citrulina plasmática (231, 235). Aunque la mayoría de estudios han descrito una correlación lineal entre citrulina y longitud intestinal (**Figura 16**), en el estudio pediátrico de Rhoads y col. se postulaba que podría ser más bien hiperbólica, con

una meseta en la citrulinemia si el intestino remanente del infante superaba los 100 cm y en el neonato el 40% de la longitud normal para su edad gestacional (237). Posteriormente el trabajo realizado en adultos por el grupo del Dr. Papadia (227), que incluía pacientes con intestinos remanentes más largos en comparación con otros estudios también en adultos, hallaron una correlación de tipo cuadrática (**Figura 17**). En este último estudio determinaron que un valor de citrulina menor de 12  $\mu\text{mol/L}$  en adultos se asociaba con una longitud del remanente intestinal inferior a 50 cm con un 95% de S y un 96% de E (227).



**Figura 16. Correlación lineal entre citrulinemia en  $\mu\text{mol/L}$  y longitud del remanente intestinal en cm (citrulina =  $0,23 \times \text{longitud} + 5,68$ ) en el estudio de Crenn y col (231). Las esferas oscuras representan a los pacientes con FI permanente y las claras a los que presentan un FI transitorio.**

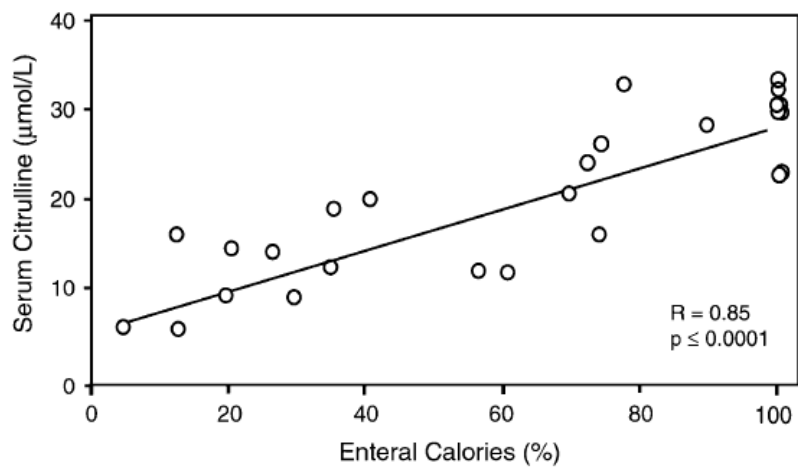


**Figura 17. Correlación cuadrática entre citrulinemia en  $\mu\text{mol/L}$  y longitud del remanente intestinal en cm ( $\text{longitud} = -53,1 + 19,1 \times \text{citrulina} - 0,22 \times \text{citrulina}^2$ ) en el estudio de Papadia y col (227).**

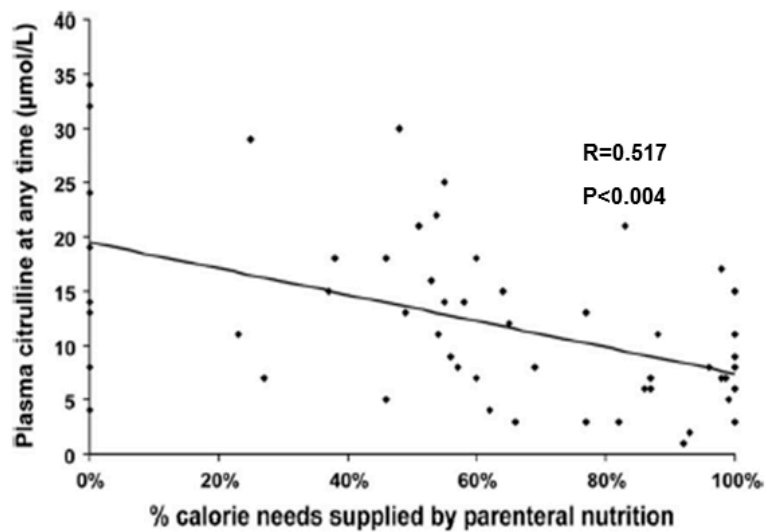
El hallazgo en pacientes con SIC y enterostomía de que la correlación con citrulina solo se producía con la longitud del intestino proximal funcionante y no con la suma total de intestino delgado distal y proximal a la ostomía, parecía indicar que la citrulina pudiera ser un biomarcador de masa enterocitaria activa en su función absortiva (244). También se observó que si se administraba el quimo recogido por la ostomía en el intestino desfuncionalizado aumentaba la capacidad absortiva global del intestino a la par que aumentaba el valor de la citrulina, lo que ponía de manifiesto que el enterocito metabólicamente activo sobre todo utilizaba la glutamina que proviene directamente de la luz intestinal y no tanto la que llega por la circulación sanguínea para la síntesis de citrulina (244). En algunos estudios como en el de Crenn y col., se han incluido la realización de laboriosas pruebas de absorción intestinal de macronutrientes para analizar en profundidad la relación entre citrulinemia y la función absortiva intestinal. En el estudio de

Jianfeng y col. (235) se objetivó correlación con la cuantificación de la excreción de D-xilosa en orina ( $r=0,54$ ;  $P=0,016$ ) y con el porcentaje de absorción neta de proteínas tras su cuantificación en heces ( $r=0,48$ ;  $P=0,046$ ). En el estudio de Papadia y col. (227) también se realizó una prueba de absorción de una mezcla de hidratos de carbono (lactulosa, ramnosa y D-xilosa) y se comprobó correlación entre citrulinemia y el porcentaje de absorción de estos azúcares. Por otro lado, Luo y col. (227) realizaron la cuantificación del gasto energético por calorimetría y un amplio análisis de absorción de macronutrientes (proteínas, grasas, carbohidratos), fluidos y electrolitos (sodio, potasio, fósforo y magnesio), expresado como el porcentaje de la cantidad ingerida, sin detectar correlación significativa entre citrulinemia con alguno de esos parámetros. Esta disparidad de resultados fue justificada por Crenn y col. (190) en que probablemente tuviera relación con que la determinación de citrulina se realiza tras 8 horas de ayuno sin NP en su estudio, mientras que en el de Luo y col. solamente tras una hora después de suspender la NP, planteando la cuestión de si la arginina contenida en la NP podría estar siendo reciclada para producir citrulina. De todas formas parece que, considerando que la citrulina explora únicamente la integridad del epitelio intestinal a nivel del enterocito y la compleja función absortiva intestinal también depende de otros factores (la secreción biliopancreática, la luz intestinal, la capacidad absortiva del colon), es difícil que pueda ser útil para cuantificar detalladamente la absorción de cada nutriente y más bien proporciona una información de la función global del intestino. De hecho, en lo que todos los estudios coinciden es en la observación de que existe una correlación entre citrulinemia y grado de dependencia de NP como indicador de gravedad del FI. En unos estudios se ha expresado como el porcentaje de calorías totales aportadas en forma de NP (227, 231, 248) y en otros a la inversa, en forma de nutrición enteral (237, 250) (**Figura 18 y 19**). Por otro lado, en ningún estudio se observa correlación con el estado nutricional (según el índice de masa corporal), los parámetros bioquímicos nutricionales (albúmina, prealbúmina, tranferrina, fibronectina..) o la inflamación de la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn (227).





**Figura 18. Correlación entre la citrulina plasmática en  $\mu\text{mol/L}$  y el % de calorías totales aportadas en forma de nutrición enteral en el estudio pediátrico de Rhoads y col. (237)**



**Figura 19. Correlación entre la citrulina plasmática en  $\mu\text{mol/L}$  y el % de calorías totales aportadas en forma de nutrición parenteral en el estudio pediátrico de Bailly-Botuha y col. (237)**

Con el objetivo de determinar si la citrulinemia pudiera tener utilidad práctica para diferenciar entre FI permanente o transitorio en pacientes con SIC, inicialmente se realizaron análisis con determinaciones aisladas de citrulina dentro del tiempo estimado de adaptación intestinal buscando niveles de corte que fueran un buen marcador pronóstico. En el estudio realizado en adultos por Crenn y col., como ya se ha comentado, se indicó un nivel de corte de 20  $\mu\text{mol/L}$ , que si era superado tenía un alto valor predictivo de que el paciente consiguiera la autonomía digestiva; resultado similar al posteriormente publicado en el estudio pediátrico de Rhoads y col. (237). En cambio, en el estudio de Luo y col. (238), ese valor no servía para predecir la probabilidad de alcanzar la autonomía digestiva en su muestra de pacientes adultos con SIC, aunque el tiempo de seguimiento solo era de 3 meses mientras que en los estudios de Crenn y Rhoads era de hasta 2 años. En el estudio pediátrico de Fitzgibbons y col (250), se objetivó que la velocidad de avance diaria en la tolerancia de nutrición enteral era significativamente mayor en los pacientes con valores superiores a 15  $\mu\text{mol/L}$ . En la misma muestra de estudio, un test que considerara este valor como punto de corte para predecir FI transitorio tenía una S de 89% y una E del 78%. También se analizaron los valores de citrulina por debajo de los cuales era altamente probable que no se alcanzara la autonomía digestiva, lo cual podría ser útil para orientar la estrategia terapéutica pensando más en un FI permanente. En adultos Crenn y col. nuevamente indicaron que el mismo valor de 20  $\mu\text{mol/L}$  si no era superado, sobre todo si la longitud del remanente intestinal era inferior a 100 cm, indicaba alta probabilidad de FI permanente. Los resultados de los estudios pediátricos indicaban que los valores de ambos marcadores pronósticos se reducían prácticamente a la mitad. Así pues, un niño con SIC y citrulina menor de 11-12  $\mu\text{mol/L}$ , sobre con una longitud del intestino remanente inferior a 50 cm, era altamente probable que presentara un FI permanente (248, 250). Dada la variabilidad de la situación evolutiva de los pacientes incluidos en los distintos estudios, no se ha podido definir el momento idóneo para realizar una determinación aislada de citrulina con utilidad pronóstica, por lo que algunos estudios han analizado determinaciones seriadas en el tiempo por si su evolución tuviera relación con el desenlace del FI. En el estudio de Luo y col. (238) se

realizaron 3 determinaciones seriadas a 24 adultos con SIC, una basal al incluir el paciente en el estudio, a las 4 semanas y a las 12 semanas, con un seguimiento máximo de 6 meses, sin objetivarse cambios significativos en el tiempo incluso en los que alcanzaban la autonomía digestiva. En cambio, en el estudio de Bailly-Botuha y col. (248), se realizaron determinaciones seriadas a 18 niños a lo largo del tiempo (mediana 14 meses, rango 5-40 meses) y se observó que en los que seguían dependientes de NP al final del seguimiento la citrulina se mantenía estable en valores bajos por debajo de 11  $\mu\text{mol/L}$  de forma significativa (de 6,5  $\pm$  3  $\mu\text{mol/L}$  a 4,33  $\pm$  1,8  $\mu\text{mol/L}$ ;  $P=0,2$ ), mientras que en los que alcanzaban la autonomía digestiva aumentaba, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativo (de 15,8  $\pm$  11,5  $\mu\text{mol/L}$  a 20,12  $\pm$  7,88  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P=0,99$ ). Como conclusión de este estudio se indicó que además de una determinación única de citrulina su monitorización en el tiempo podría ayudar a predecir el tipo de FI. Se proponía que en los niños con SIC con una primera determinación de citrulina menor a 11  $\mu\text{mol/L}$  que no aumentaba en el tiempo, sobre todo si la longitud del remanente intestinal era menor de 50 cm, habría que considerar que era muy probable que presentaran un FI permanente. En la **Figura 20** se representan gráficamente los resultados de este estudio.



oncológicos con enteropatía actínica o secundaria a quimioterapia y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn.

#### **- Citrulina plasmática en receptores de trasplante intestinal**

Pese a los avances producidos en el trasplante intestinal a lo largo de las últimas décadas, el rechazo celular agudo sigue siendo la complicación más común y la causa más frecuente de pérdida del injerto (251). Su detección precoz constituye un desafío a diferencia de lo que sucede en otros trasplantes de órgano sólido, puesto que se inicia de forma insidiosa y con frecuencia subclínica y si se mantiene sin tratamiento puede empeorar rápidamente en horas o días hasta terminar en un rechazo exfoliativo. El rechazo agudo leve puede controlarse fácilmente aumentando la inmunosupresión, mientras que el rechazo exfoliativo severo está asociado con un alto porcentaje de pérdida del injerto (mayor del 93%) y alta tasa de mortalidad (50-70%) (252-255). Las herramientas diagnósticas de rechazo agudo disponibles hasta el momento son la combinación de la evolución clínica con el estudio endoscópico y la histología de las biopsias (166). Las manifestaciones clínicas que se producen inicialmente en el rechazo son el aumento de pérdidas enterales por la ileostomía que puede o no asociarse a dolor abdominal y fiebre, lo cual son datos muy inespecíficos y similares a los que se suceden en otras complicaciones frecuentes postrasplante, como es la enteritis infecciosa. La distinción entre rechazo y enteritis infecciosa es clave, ya que el manejo del tratamiento inmunosupresor es completamente opuesto. En todos los programas de trasplante intestinal por tanto se considera crucial la detección precoz de rechazo, pero se sigue utilizando como método de elección para monitorizar la función del injerto la biopsia intestinal dirigida por endoscopia seriada a través de la ileostomía temporal, basando las decisiones terapéuticas en los resultados histológicos (256, 257). Con el objetivo de clasificar histológicamente la gravedad del rechazo agudo se describen tres grados histológicos en base a la presencia de necrosis de las criptas, infiltración de la lámina propia por células mononucleares, atrofia de las vellosidades y la presencia

de neutrófilos o polimorfos. La endoscopia es un método costoso e invasivo, que requiere anestesia general en niños y su realización asociada a la toma de biopsias tiene riesgo de complicaciones importantes, como son el sangrado y/o la perforación intestinal. Estas complicaciones se han detectado hasta en un 5% de niños trasplantados de intestino (258). Además, es una prueba que tiene limitaciones en cuanto a que solo se puede acceder a un tramo del intestino, está condicionada a la habilidad y experiencia del endoscopista y la interpretación de los datos histológicos de las biopsias es difícil y con frecuencia se detectan resultados falsos positivos y negativos (259). Se ha objetivado que en más del 30% de los casos en los que hay alta sospecha clínica de un episodio de rechazo el análisis histológico no es concluyente (167) .

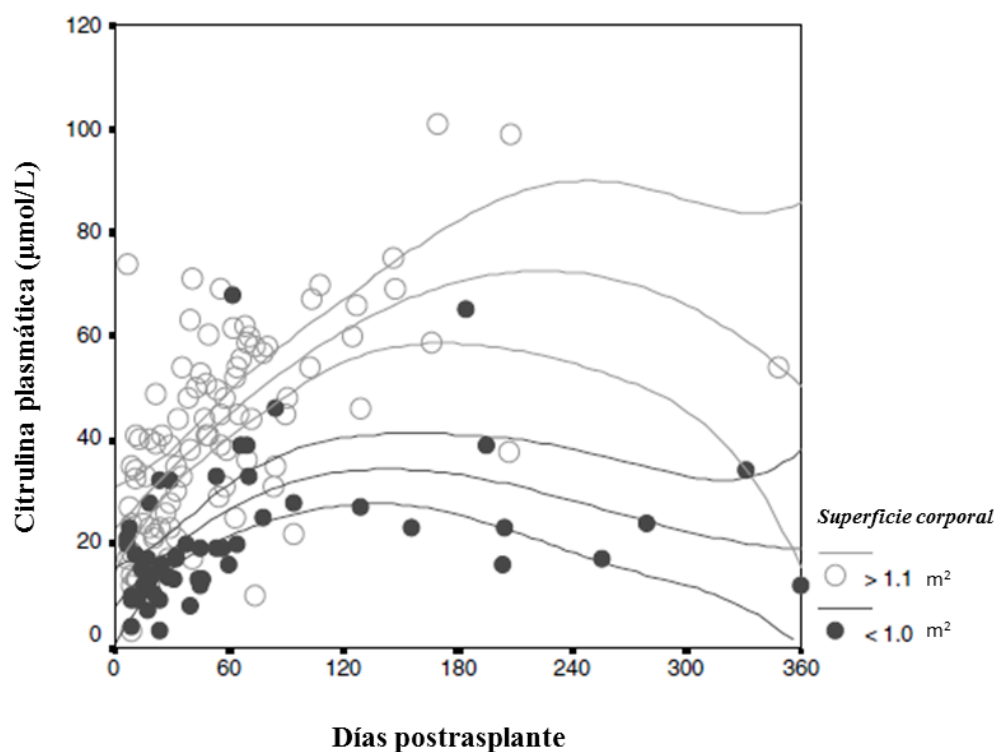
En la monitorización de rechazo postrasplante de otros órganos sólidos las principales herramientas que se usan son la determinación de biomarcadores específicos en sangre, como la creatinina en el trasplante renal o las transaminasas en el trasplante hepático. La biopsia del injerto se realiza solo si hay una alteración de estos biomarcadores y se precisa confirmar el rechazo, lo que supone que se indica en un número muy reducido de situaciones si lo comparamos con las realizadas de rutina en el postrasplante intestinal. En el momento actual no se dispone de un biomarcador ideal de función intestinal que sirva de cribado en el estudio de rechazo, aunque se están realizando ensayos con varios candidatos. Entre estos candidatos se encuentra la citrulina plasmática, ya que ha demostrado con anterioridad utilidad en el manejo del SIC como biomarcador de función intestinal.

Los estudios realizados de determinación de citrulina plasmática en pacientes trasplantados intestinales han sido llevados a cabo en paralelo por dos grupos americanos diferentes, por un lado el grupo del Dr. Pappas de la Universidad de Miami (asociada al Hospital Jackson Memorial) y por otro el grupo del Dr. Gondolessi del Hospital Monte Sinaí de Nueva York. Ambos grupos realizaron inicialmente estudios preliminares similares publicados en los años 2001 y 2002 (260, 261), cuyos resultados motivaron la realización de ulteriores

estudios prospectivos con mayor número de pacientes con los que intentaron extraer conclusiones de la utilidad práctica de la citrulina plasmática en el paciente trasplantado. En el estudio preliminar del grupo de Miami (260, 262) se realizaron determinaciones de citrulina a 6 controles sanos y a 7 trasplantados intestinales. A estos últimos se les realizó una determinación pretrasplante y varias postrasplante coincidiendo con la recogida de las biopsias intestinales realizadas por protocolo. Se objetivó que la concentración media de citrulina en los controles era significativamente mayor que en los casos que presentaran cualquier nivel de rechazo, y que dicha concentración iba disminuyendo a medida que aumentaba la severidad del rechazo también de forma significativa. Por otro lado, observaron diferencias entre la citrulina medida en las primeras 2 semanas postrasplante y la medida a partir de los 2 meses postrasplante, siendo esta última significativamente superior. En un estudio preliminar similar realizado por el grupo de Nueva York en 9 pacientes trasplantados (8 eran niños), observaron que el nivel de citrulina era significativamente mayor en aquellos con injerto sano funcionando respecto a los que presentaban fracaso intestinal. Además, al analizar los resultados histológicos de las biopsias intestinales, se observó que los niveles medios de citrulina eran mayores en los casos que coincidía con biopsia normal que si presentaba signos de rechazo del injerto o enteritis vírica, con un valor significativamente menor en los casos de rechazo más grave (261).

En el año 2004, el grupo de Miami publicó un estudio prospectivo en el que se realizaron determinaciones seriadas de citrulina plasmática pre y postrasplante intestinal en 26 pacientes (12 eran niños) (263, 264). Las determinaciones postrasplante coincidían con las biopsias intestinales realizadas por protocolo como en los estudios previos. Al analizar la tendencia en el tiempo, objetivaron que en el 80% de los trasplantados iba aumentando su valor de forma progresiva, superando en el 57% de los casos el umbral de 30  $\mu\text{mol/L}$  antes de los 90 días postrasplante, con una latencia media de 79 días para llegar a ese umbral. En los casos en los que se producía un incremento más lento o tras un incremento inicial se sucedía un descenso, fue más frecuente el rechazo agudo de mayor gravedad tras 14 días postrasplante. Al mismo tiempo, una latencia más breve

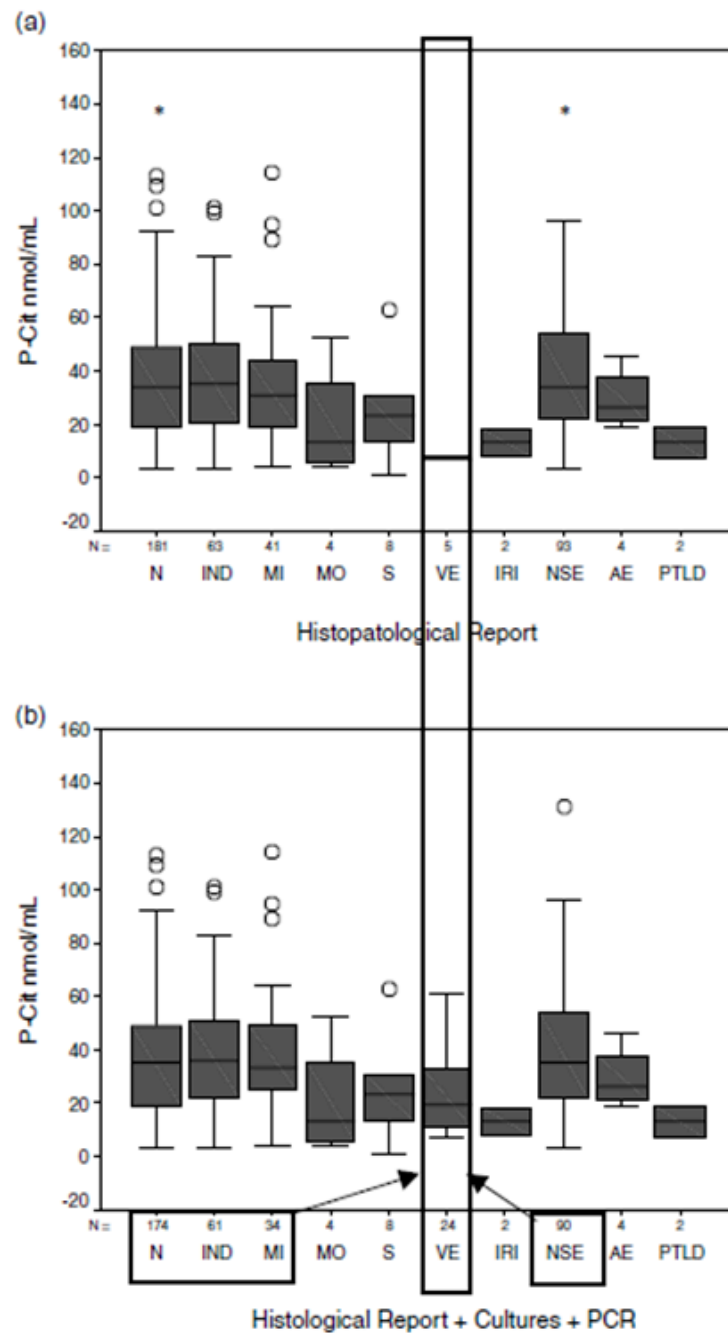
para llegar a superar el valor umbral se relacionaba con menor probabilidad de rechazo moderado-grave. También en 2004, el grupo de Nueva York publicó un estudio prospectivo similar en diseño y tamaño muestral, y observaron una tendencia muy parecida del valor de citrulina plasmática en los primeros meses postrasplante (**Figura 21**). Detectaron un nivel muy bajo en los primeros 7-15 días postrasplante, achacable al periodo de isquemia-reperfusión del injerto, y posteriormente un crecimiento lineal hasta los 3 meses postrasplante, momento en el que se estabilizaba. Se observaron niveles inferiores en pacientes con superficie corporal menor o igual a  $1 \text{ m}^2$ , lo que indicaba que la edad del paciente podía influir en el valor (265).



**Figura 21. Resultados del estudio de Gondolesi y col. del año 2004 (265). Citrulina plasmática durante los primeros 360 días del trasplante intestinal en pacientes con biopsias normales.** Se distinguen los pacientes según la superficie corporal. Las líneas representan la media (intervalo de confianza del 95%) en cada grupo según superficie corporal.



En el año 2006 ambos grupos de trabajo centraron sus esfuerzos en estudiar si la citrulina plasmática pudiera servir de marcador precoz de disfunción del injerto específicamente debida a rechazo agudo. El grupo de Miami publicó una serie de 22 pacientes trasplantados (14 de ellos niños) que experimentaron 37 episodios de rechazo agudo y en los que se pudo comparar el valor de citrulina basal durante la funcionalidad normal del injerto con el valor en los 30 días previos al rechazo. Observaron que el valor previo a un rechazo moderado-grave era significativamente menor al detectado en el periodo de tiempo libre de rechazo más próximo al episodio (266). En el estudio llevado a cabo por el grupo de Nueva York en 49 trasplantados intestinales se realizaron mediciones de citrulina y biopsia intestinal además en el contexto de cualquier evento que clínicamente indicara disfunción intestinal. Se objetivó que se producía un descenso muy significativo de citrulina respecto a la basal en situaciones de daño importante de la mucosa intestinal, independientemente de que fuera secundario a rechazo agudo moderado-grave, enteritis vírica, enteritis alérgica, fase de isquemia-reperfusión del injerto o enfermedad linfoproliferativa postrasplante (datos representados en la **Figura 22**). También se evidenció descenso en situaciones en las se producía daño menos importante, como en el rechazo agudo leve o en las enteritis inespecíficas, pero dicho descenso era mucho menor. La sensibilidad y especificidad de la citrulina plasmática para la detección de rechazo agudo fue del 80% y 58,1% respetivamente, y para la detección de enteritis vírica del 56,5% y 66% respectivamente. No pudo demostrarse utilidad de la citrulina plasmática para distinguir entre estas 2 situaciones con clínica a menudo similar pero que precisan una actitud terapéutica totalmente contrapuesta.



**Figura 22. Resultado del estudio de Gondelesi y col. del año 2006 (267). A) Nivel de citrulina plasmática según el resultado histológico:** normal (N); rechazo celular agudo, subclasificado como indeterminado (IND), leve (MI), moderado (MO) y grave (S); enteropatías vírica (VE); daño por isquemia-reperfusión (IRI); enteritis inespecífica (NSE); enteritis alérgica (AE); enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD). \*P=0,015 entre VE versus N o NSE. **B)**

**Nivel de citrulina plasmática incluyendo el resultado del cultivo y PCR para el diagnóstico de la VE.** Diferencias no significativas entre VE versus N y NSE.

En el siguiente estudio del grupo de Miami se realizaron las determinaciones de citrulina plasmática esta vez mediante espectrometría de masas en tándem en gota gruesa, en vez de usar el clásico método de la cromatografía de alta resolución, lo que permitía el análisis a distancia de pacientes que habían sido dados de alta de las Unidades de Rehabilitación Intestinal y estaban en seguimiento en sus hospitales locales (222). Los 57 trasplantados intestinales (37 niños) incluidos eran estudiados únicamente una vez superados los primeros 3 meses postrasplante, momento en el que el nivel de citrulina plasmática se debería haber estabilizado. Se evidenciaron valores de citrulina significativamente más bajos tanto en situación de rechazo agudo como en otras situaciones: si los pacientes eran pediátricos, cuanto menos tiempo había pasado del trasplante, si este había sido de tipo multivisceral, en el contexto de una infección respiratoria o coincidiendo con bacteriemia. Se estableció un punto de corte  $< 13\mu\text{mol/L}$  para sospechar rechazo moderado o grave, con una sensibilidad del 96,4%, un valor predictivo negativo mayor del 99%, pero con una especificidad baja a menor edad del paciente (54-74% en niños y 83-88% en adultos). Se concluyó que un nivel de citrulina inferior a ese punto de corte debía alertar al equipo médico de un problema serio del injerto, ya fuera por rechazo agudo o enteritis vírica, mientras que un valor mayor prácticamente descartaba la situación de rechazo agudo moderado-grave (268).

En conclusión, la medición seriada de citrulina plasmática en los primeros meses postrasplante intestinal parece que puede servir de marcador de daño de la mucosa intestinal y al mismo tiempo como marcador de regeneración mucosa, pero no para distinguir la causa específica del daño. Se ha propuesto combinar la determinación de citrulina plasmática con la de otros biomarcadores para intentar mejorar la especificidad en la detección de rechazo agudo (267).

Revisando la literatura acerca de otros potenciales biomarcadores de rechazo agudo en el trasplante intestinal, se ha encontrado que la calprotectina fecal ha sido el segundo biomarcador más estudiado después de la citrulina plasmática. Esta proteína, de la familia de las proteínas S100, está involucrada en la inmunidad innata y constituye el 60% del contenido proteico del citoplasma de los neutrófilos (269). Al medir su concentración en heces por el método ELISA en situaciones en las que se produce inflamación de la mucosa intestinal por infiltración de neutrófilos, se ha observado que aumenta en proporción con la severidad de la inflamación. Como ya se ha comentado, se ha demostrado utilidad como biomarcador de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal, y de hecho se han elaborado kits comerciales que se emplean en la práctica clínica habitual, lo que ha facilitado su estudio como biomarcador en otras patologías (270-272). Los estudios preliminares realizados en pacientes portadores de trasplante intestinal indicaron que parecía que una elevación por encima de cierto punto de corte (92 mg/L o 65µg/g según la serie) podía predecir rechazo con una sensibilidad alta (83% y 76%, respectivamente) pero con baja especificidad (273, 274). Ulteriores estudios no objetivaron que el ascenso de citrulina en situaciones patológicas fuera específico de rechazo ni que pudiera predecir que se fuera a producir (275, 276).

Otros biomarcadores de rechazo que han sido estudiados son los factores de transcripción de citoquinas proinflamatorias, específicamente de las proteínas citotóxicas linfocitarias granzima B y perforina. Se demostró que la apoptosis citotóxica inducida por células *Natural Killer* y linfocitos T, en la que participan estas proteínas de forma coordinada tras su secreción (la granzima B se introduce en la célula diana a través de los poros que la perforina genera en la membrana celular), estaba relacionada con la fisiopatología del rechazo agudo en los trasplantes de órganos (277-279). La determinación del grado de coexpresión celular de ambas moléculas mediante técnicas de biología molecular en células mononucleares de sangre periférica se ha estudiado inicialmente en pacientes trasplantados de riñón (280-283), hígado (284, 285) o corazón (286), demostrando utilidad en esos casos. Un primer estudio en trasplantados intestinales demostró

correlación significativa entre el grado histológico de rechazo y el grado de expresión de las citoquinas determinadas por inmunohistoquímica en muestra de biopsia intestinal (287). Estudios posteriores empleando técnicas de biología molecular para simplificar su análisis en sangre comprobaron que la sobreexpresión de estas citoquinas no era específica de rechazo y que también se producía en infecciones víricas por virus Epstein-Barr y citomegalovirus y en la enfermedad linfoproliferativa (288-290). Además, el hecho de que muchas muestras no fueran valorables por factores de confusión y que no se podía hacer el análisis en los primeros 28 días postrasplante, supuso que finalmente su utilidad se viera muy limitada (290).

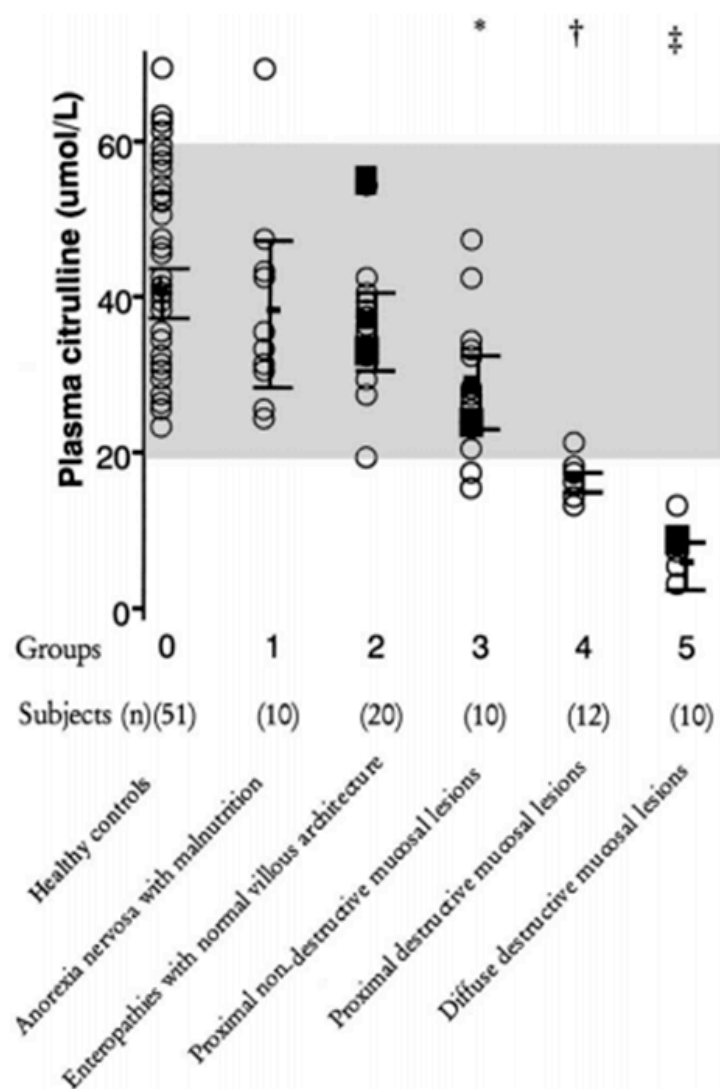
La determinación de los niveles de gentamicina en suero en pacientes trasplantados ha sido también propuesta como biomarcador de funcionalidad del injerto por el hecho de que el intestino íntegro no absorbe la gentamicina. En las investigaciones realizadas en un hospital inglés (291) se comprobó su elevación en situaciones de rechazo, pero posteriormente se ha comprobado que no es un fenómeno específico de esta situación, además de que la mayoría de los centros en los que se realiza trasplante no emplean de rutina la gentamicina enteral como descontaminante intestinal postrasplante (276).

Por último, se ha analizado en modelos animales (292, 293) si los cambios de los niveles en suero de los ácidos biliares secundarios (aquellos producidos a partir del metabolismo bacteriano) pudiera ser específico de rechazo del injerto, ya que en esta situación se ha visto que incrementa la flora bacteriana anaerobia. Parece que los cambios observados no sirven para discriminar entre rechazo y otras patologías frecuentes en el periodo postrasplante intestinal, por lo que los resultados obtenidos en estudios animales no han sido suficientes para motivar la realización de ensayos en seres humanos (276).

En el momento actual no se dispone de ningún biomarcador específico de rechazo agudo de utilidad en el seguimiento de los pacientes con trasplante intestinal.

## - Citrulina plasmática en pacientes con atrofia vellositaria intestinal

La atrofia vellositaria intestinal puede ser secundaria a múltiples etiologías, siendo la enfermedad celiaca la causa más frecuente en los países desarrollados, mientras que en el tercer mundo predominan el esprue tropical y las enteritis infecciosas (294). En el año 2003, nuevamente el grupo francés de Crenn y col. publicaron el primer estudio en el que evaluaron el papel de la citrulina plasmática como biomarcador de gravedad y extensión de atrofia vellositaria crónica en pacientes sin resección intestinal (295). Este estudio prospectivo se realizó en 52 adultos que presentaban atrofia vellositaria intestinal (42 celíacos en distintos estados evolutivos y 10 con otras enteropatías), y compararon los resultados con un grupo control compuesto por pacientes sanos y una minoría de pacientes con malnutrición por anorexia nerviosa sin atrofia vellositaria intestinal. Observaron que el nivel de citrulina era significativamente menor en los casos con atrofia vellositaria respecto a los controles. Por otro lado, tras comprobar que el valor de la citrulina plasmática presentaba una correlación inversamente proporcional al grado de gravedad y extensión de la atrofia (**Figura 23**), propusieron la siguiente estratificación: citrulina < 10  $\mu\text{mol/L}$  en pacientes con atrofia vellositaria total y de localización difusa, citrulina entre 10-20  $\mu\text{mol/L}$  en pacientes con atrofia vellositaria total y de localización únicamente proximal, y citrulina entre 20-30  $\mu\text{mol/L}$  en pacientes con atrofia vellositaria parcial. Además repitieron el nivel de citrulina en los celíacos al año de realizar una adecuada dieta sin gluten, observando elevación del nivel en los histológicamente respondedores a la dieta, sin que se elevara en los no respondedores; aunque en ambos seguía manteniéndose con un nivel significativamente inferior al de los controles. La conclusión de este trabajo fue que en pacientes con enteropatía y atrofia vellositaria la concentración de citrulina plasmática se correlacionaba con la extensión y severidad de la atrofia, y parecía ser un biomarcador de reducción de masa enterocitaria eficaz y sencillo de cuantificar. Por otro lado se puntualizó su potencial aplicación como herramienta objetiva para guiar al clínico en el soporte nutricional que podrían precisar los pacientes que padecían atrofia vellositaria grave.



**Figura 23. Resultados del estudio de Crenn y col. (295).** Valor de la citrulina plasmática en 51 controles sanos, 10 pacientes con anorexia nerviosa con mucosa duodenal histológicamente normal y 52 casos con atrofia vellositaria intestinal de distinta etiología clasificados en función de su gravedad y extensión (20 casos de enteropatía con arquitectura vellositaria normal que corresponde a los grados 0 y 1 de la clasificación de Marsh, 10 casos con atrofia parcial de la mucosa de intestino delgado proximal, 12 casos con atrofia total de la mucosa de intestino delgado proximal y 10 casos con atrofia total difusa del intestino delgado). La línea horizontal indica la media y desviación típica. El área gris corresponde al rango normal de citrulina plasmática.

- **Atrofia vellositaria secundaria a enfermedad celiaca**

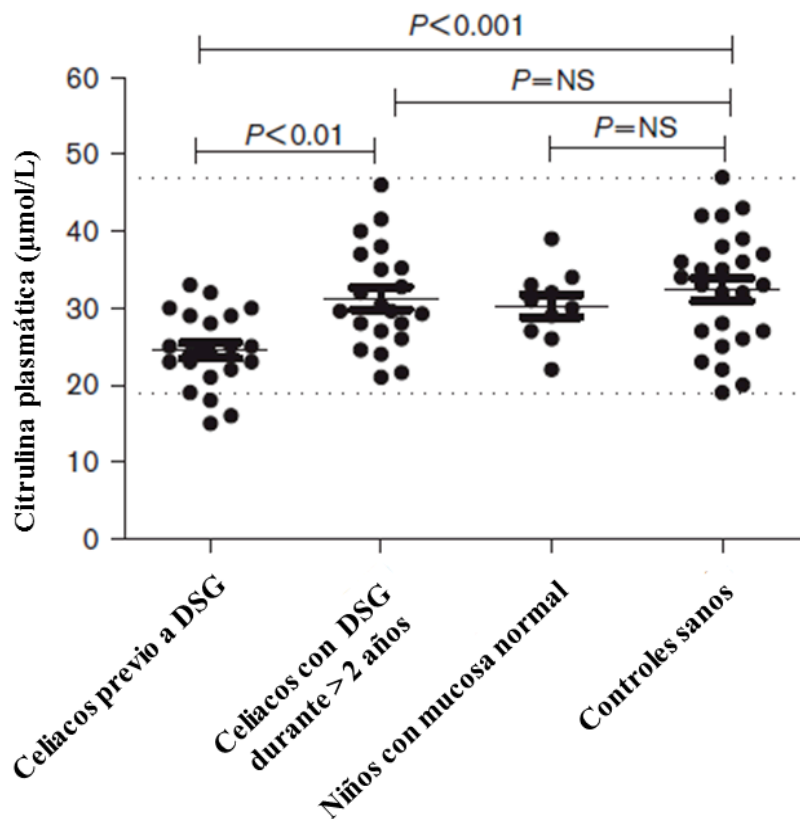
La celiaquía es una enteropatía inmune en la que se produce una intolerancia permanente al gluten en personas genéticamente predispuestas y que en Europa se estima que afecta a una persona de cada 100 (296). La principal consecuencia fisiopatológica es un descenso en la superficie absorptiva útil proporcional al grado de atrofia vellositaria que se produce en el intestino delgado, que suele afectar de forma parcheada sobre todo al duodeno y en algunos casos también a yeyuno. A pesar del gran desarrollo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la enfermedad, el patrón de oro sigue siendo el estudio histológico de las biopsias intestinales obtenidas por endoscopia, que informa del grado de atrofia parcial o total atendiendo a la clasificación de Marsh (297). El espectro clínico de la enfermedad celiaca en los niños es amplio, desde una situación de malabsorción típica con diarrea, dolor y distensión abdominal y fallo de medro, hasta formas clínicamente silentes o atípicas difíciles de diagnosticar. El tratamiento se basa en una dieta exenta de gluten estricta y de por vida, que produce en la mayoría de los casos la recuperación de la mucosa intestinal.

En el año 2007 se publicaron 2 estudios realizados en adultos con atrofia vellositaria secundaria únicamente a enfermedad celiaca, con resultados contradictorios al estudio de Crenn y col. (227, 245). Uno de los estudios, realizado por un grupo holandés en 24 pacientes con atrofia vellositaria grado III de Marsh, incluyó la cuantificación del porcentaje de absorción calórica intestinal medida por calorimetría. No se objetivaron diferencias significativas entre los niveles de citrulina de individuos sanos y pacientes celíacos, ya estuvieran recién diagnosticados con dieta normal o fueran celíacos refractarios a la dieta. Tampoco se detectó correlación entre citrulinemia con los distintos subtipos de atrofia vellositaria Marsh III a, b y c. Finalmente también se comprobó ausencia de correlación entre citrulinemia y el grado de absorción calórica intestinal (245). El otro estudio, realizado por otro grupo europeo, tampoco objetivó diferencias del nivel de citrulina entre celíacos y controles sanos, aunque los propios autores argumentaron que la reducida muestra analizada compuesta por pacientes



mayoritariamente con bajo grado de atrofia intestinal y sin alteración de los estudios de absorción, podría estar relacionada con las diferencias encontradas respecto al estudio de Crenn y col. (227).

El único estudio pediátrico en celíacos que se ha publicado hasta el momento es el de Ioannou y col. del año 2010 (298). Compararon 30 controles sanos con una muestra de 73 niños celíacos con atrofia vellositaria grado III de Marsh (23 de ellos a su debut y 20 tras 2 años de dieta sin gluten). Observaron un valor de citrulina plasmática significativamente menor en celíacos recién diagnosticados respecto al resto, pero similar en los celíacos ya tratados y en los controles (**Figura 24**). También observaron correlación entre la citrulinemia y el grado de atrofia vellositaria atendiendo a la clasificación de Marsh, teniendo un valor similar a los controles los celíacos con atrofia grado IIIa y un valor muy reducido los celíacos con atrofia grado IIIc. Por otro lado, y a diferencia del resto de estudios, analizaron valores trimestrales de citrulina junto a los marcadores serológicos específicos de celiaquía durante el primer año de dieta sin gluten. Observaron una rápida normalización de la citrulina a los 3 meses que se correlacionaba con la evolución de los niveles de los anticuerpos antigliadina tipo IgA, pero no con el resto de marcadores que tardaban más tiempo en normalizarse. Como conclusión de este estudio se indicó que la determinación seriada de citrulina plasmática podría ser de utilidad en el diagnóstico y en la evaluación de la respuesta al tratamiento en niños celíacos con déficit de IgA.



**Figura 24. Citrulina plasmática en la serie del estudio de Ioannou y col. (298).**

Los valores se expresan en media  $\pm$  error estándar de la media. Las líneas horizontales discontinuas reflejan el valor mínimo y máximo de citrulina en el grupo de controles sanos. DSG: dieta sin gluten. NS: no significativo.

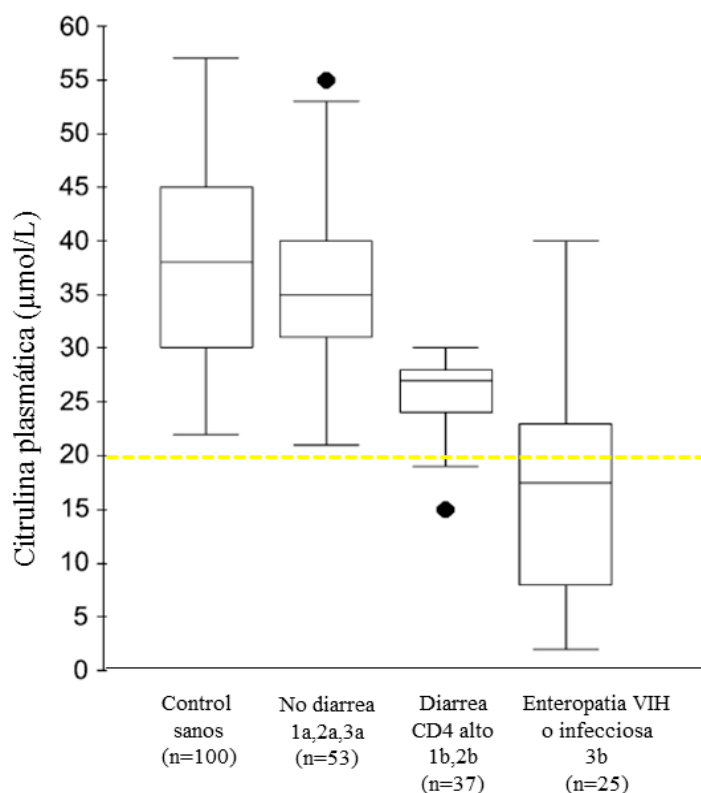
- **Atrofia vellositaria por enteropatía en pacientes VIH**

Las manifestaciones gastrointestinales y hepatobiliares son, probablemente, las más frecuentes en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La introducción del tratamiento de alta eficacia (TARGA) en los últimos años ha modificado la historia natural de la enfermedad. Antes de existir esta terapia, la enteropatía en pacientes VIH era debida a infecciones oportunistas o enteropatía por el propio virus en un porcentaje estimado entre 50% y 93% de los casos según las series, mientras que en la actualidad ese porcentaje se ha reducido enormemente en los países desarrollados dando lugar a un incremento de la enteropatía por toxicidad farmacológica, sobre

todo por fármacos inhibidores de proteasa como lopinavir, ritonavir y tipranavir (299, 300). Aun así las infecciones oportunistas y la enteropatía por VIH se siguen produciendo en los casos de diagnóstico tardío y en aquellos que presentan resistencia o mala adherencia al tratamiento antirretroviral, como en drogodependientes activos, pacientes de bajo nivel socioeconómico o inmigrantes de países subdesarrollados (301). Por tanto, al investigar la causa de diarrea en pacientes VIH se debe considerar la situación sociocultural del paciente, además del estadio clínico e inmunológico de la enfermedad y el uso del TARGA.

La enteropatía en el paciente VIH, independientemente de su causa, se caracteriza por una atrofia vellositaria que genera malabsorción, diarrea crónica y desnutrición. El deterioro en el estado nutricional es un factor predictor de mortalidad en el paciente VIH (302). Por ello el grupo francés de Crenn y col. realizó un estudio prospectivo en pacientes VIH con diarrea para determinar si la citrulina plasmática pudiera servir para monitorizar el daño intestinal relacionado con la toxicidad por fármacos antirretrovirales y la respuesta al tratamiento antinfeccioso (303). El estudio fue realizado en 21 adultos seropositivos que en el momento de la inclusión en el estudio se dividieron en grupos considerando la carga viral y estado inmunológico (grupo 1 carga viral indetectable, grupo 2 carga viral detectable y recuento de linfocitos  $CD4 > 200/mm^3$ , grupo 3 carga viral detectable y recuento de linfocitos  $CD4 < 200/mm^3$ ) y en subgrupos según la clínica digestiva (diarrea crónica ausente en el subgrupo a y presente en el b). Tras una primera determinación de citrulina se realizó un seguimiento durante varias semanas tras iniciar el tratamiento de la enteropatía midiendo la citrulina plasmática de forma seriada. En la **Figura 25** se muestra el resultado de los niveles de citrulina iniciales por grupos de pacientes. Los pacientes de los grupos 1a, 2a y 3a tenían un nivel en rango de normalidad, similar a controles sanos. Los pacientes de los grupos 1b y 2b tenían un valor en límite bajo del rango de normalidad, pero significativamente menor que los anteriores. Por último, el grupo 3b presentaba un nivel por debajo de rango y significativamente menor al resto. Se identificó un nivel de citrulina  $< 22 \mu mol/L$  para diferenciar el grupo 3b del resto con un 76% de sensibilidad y un 94% de especificidad. Además, un valor

de citrulina < 10  $\mu\text{mol/L}$  en los pacientes del grupo 3b estaba asociado con indicación de nutrición parenteral. En los casos en que la terapia antifecciosa y nutricional era efectiva se observaba que la citrulina se normalizaba entre las 2 y 12 semanas. No se encontró correlación entre citrulinemia y las distintas complicaciones propias del tratamiento antirretroviral (hepatopatía, pancreatitis, lipodistrofia o síndrome metabólico).



**Figura 25. Citrulina plasmática según el estado inmunovirológico y la clínica de los pacientes VIH en el estudio de Crenn y col (302).** La línea amarilla indica el valor mínimo de citrulina considerado como normal.

Concluyeron que la citrulina plasmática podía ser un biomarcador eficaz de masa enterocitaria funcionante también en pacientes VIH. A pesar de que no permitía un diagnóstico exacto de la etiología de la enteropatía en estos pacientes, sí servía para discriminar entre aquellos que presentaban diarrea por toxicidad de fármacos inhibidores de proteasa de los que la enteropatía era de causa infecciosa

y, además, cuantifica el grado de disfunción intestinal, lo que la convertía en una herramienta objetiva para indicar la necesidad de nutrición parenteral.

**- Citrulina plasmática en pacientes hemato-oncológicos con enteropatías actínica o por quimioterapia.**

La toxicidad gastrointestinal por radioterapia o quimioterapia en pacientes hemato-oncológicos es muy frecuente e influye enormemente en el pronóstico de estos pacientes. Por un lado, favorece que la terapia oncológica no se pueda administrar en la dosis y tiempo que se precisa para ser efectiva y, por otro, se ha sugerido como uno de los mecanismos que contribuye a la aparición de secuelas tardías relacionadas con la terapia (304). Además, al favorecer las infecciones por translocación bacteriana y la necesidad de soporte nutricional parenteral, provoca que se prolongue la estancia hospitalaria, lo cual reduce la calidad de vida y tiene un importante impacto económico (305).

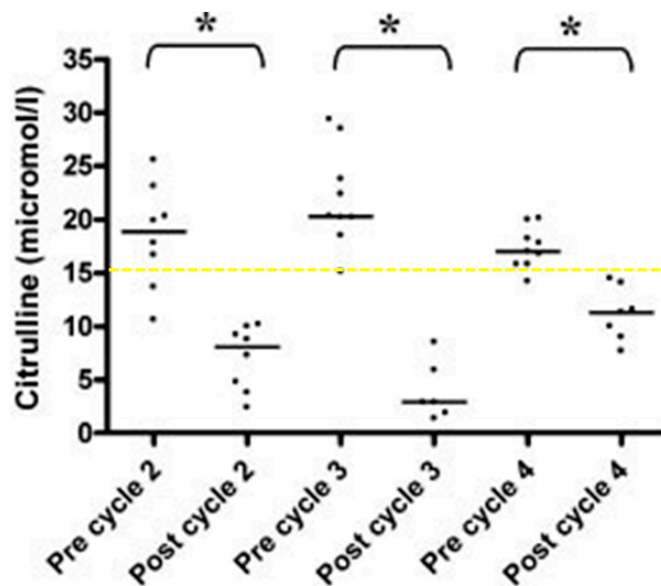
Clásicamente la clínica digestiva (mucositis, vómitos, diarrea, sangrado digestivo...) ha sido el criterio fundamental que se ha empleado para cuantificar la toxicidad gastrointestinal. Teniendo en cuenta que la sintomatología suele aparecer de forma tardía y en algunos casos está más relacionada con trastornos motores que con la lesión de la mucosa intestinal, no parece un criterio muy adecuado. Además, los sistemas de clasificación de toxicidad según la sintomatología no se han empleado de manera uniforme y consensuada por los distintos investigadores. Por otro lado, se ha comprobado que la información obtenida únicamente por datos clínicos no se correlaciona ni con el resultado del estudio histológico del intestino dañado (306, 307) ni con la valoración de la permeabilidad intestinal mediante pruebas funcionales de absorción de azúcares (308-310), lo que ilustraba la complejidad de la fisiopatología de la enteritis tóxica (311). El estudio histológico también está limitado puesto que precisa la toma de biopsias intestinales por endoscopia, técnica invasiva que conviene evitar en estos pacientes en los que el riesgo de complicaciones es alto. Las pruebas funcionales de absorción de azúcares que se pueden emplear para medir la

integridad de la mucosa intestinal (ratio lactulosa/ramanosa) o cuantificar la absorción intestinal (ratio ramanosa/3-O-metil-glucopiranososa y ratio xilosa/3-O-metil-glucopiranososa), son muy laboriosas y difíciles de llevar a cabo técnicamente. Por ello un biomarcador de fácil determinación en plasma, que se relacione con el grado de lesión intestinal durante la terapia oncológica, podría ser útil en la práctica clínica para el diagnóstico precoz de la toxicidad gastrointestinal, tras lo cual se podrían tomar medidas para mejorar el pronóstico.

La citrulina plasmática se ha estudiado también en estos casos por si pudiera servir de biomarcador para monitorizar la enteritis tóxica. La mayoría de estudios al respecto, que empezaron a publicarse en el año 2004, los ha llevado a cabo un grupo holandés, primero en modelos animales y posteriormente en pacientes. En las primeras investigaciones llevadas a cabo por el equipo de Lutgens y col. (312) se usaron ratones que fueron sometidos a una radiación única homogénea de cuerpo entero y demostraron que la citrulinemia se correlacionaba con parámetros histológicos de lesión intestinal. De hecho, el descenso en los niveles de citrulina era proporcional a la dosis de radiación administrada y al tiempo que pasaba entre la radiación y la medición de citrulina. Posteriormente, el mismo equipo realizó un estudio prospectivo en pacientes con tumores abdomino-pélvicos tratados con radioterapia fraccionada, demostrando mejor correlación entre la citrulinemia y la dosis de radiación o el volumen abdominal irradiado, comparada con la correlación de estos mismos parámetros con la graduación clínica de la toxicidad (311). Los estudios en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia mielosupresiva pre-trasplante de células hematopoyéticas también han demostrado que el valor de la citrulina plasmática presenta una mayor sensibilidad a la hora de detectar la enteritis tóxica que si se emplean criterios clínicos o pruebas de absorción de azúcares que midan permeabilidad intestinal (313, 314). La monitorización de las oscilaciones de los niveles de citrulina durante el tiempo en el que el paciente recibía la terapia mielosupresiva y en las semanas posteriores, predecía entre 1 y 2 semanas antes el momento del daño máximo y el del inicio de la recuperación al compararlo con el uso de estudios de permeabilidad intestinal (313), además de que tenía mejor

correlación con la cronología de cambios anatomopatológicos (315) y las alteraciones cinéticas del epitelio que se observan tras los tratamientos de radio y quimioterapia (307).

El único estudio pediátrico publicado hasta el momento en el que se ha medido citrulina plasmática en pacientes hemato-oncológicos ha sido el del equipo de van Vliet y col. en 2009 (316). El estudio estaba motivado por la dificultad de valorar adecuadamente la toxicidad gastrointestinal en este tipo de pacientes. En los niños pequeños, a diferencia de los adultos, es más difícil cumplimentar objetivamente las escalas de valoración clínica, puesto que no saben explicar adecuadamente los síntomas y, además, en ocasiones es complicado diferenciar la incontinencia fecal fisiológica de la diarrea. Por otro lado, no siempre se puedan completar los estudios de permeabilidad intestinal, ya que los niños con frecuencia no toleran adecuadamente las soluciones orales azucaradas que vomitan o les produce intensa diarrea. Se estudiaron 9 niños con leucemia durante el tiempo que recibieron 3 ciclos de quimioterapia recogiendo datos clínicos de mucositis oral e intestinal, parámetros bioquímicos de inflamación (IL-8 y calprotectina), parámetros que indicaran pérdida de enterocitos (citrulina plasmática y DNA humano fecal) y se llevaron a cabo pruebas de permeabilidad intestinal. Se comprobó un descenso significativo de la citrulina plasmática tras cada ciclo de quimioterapia (**Figura 26**). Se demostró correlación entre la citrulinemia y la mucositis toxica moderada-grave clínicamente valorada, correlación negativa entre citrulinemia y parámetros inflamatorios, y correlación positiva entre citrulinemia y el resultado de los estudios de permeabilidad intestinal que se pudieron completar, aunque solo con los que medían integridad mucosa y no con los que valoraban absorción intestinal. Se llegó a la conclusión de que la citrulina plasmática parecía ser un biomarcador fiable de enteritis secundaria a quimioterapia y que, por su fácil determinación, podría superar al uso de criterios clínicos considerado como patrón de oro hasta el momento en el caso de pacientes pediátricos.



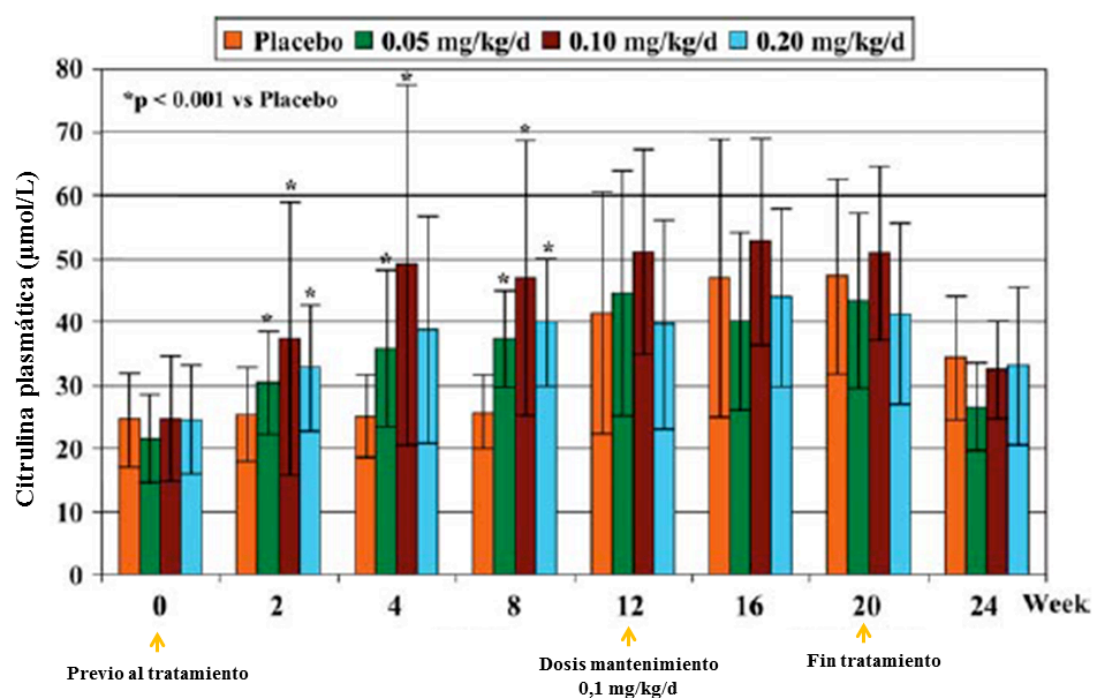
**Figura 26.** Valor de la citrulina plasmática medida antes y después de cada ciclo de quimioterapia en el estudio pediátrico de van Vliet y col. (316). La línea amarilla indica el valor mínimo normal de citrulina plasmática que habitualmente se considera en niños.

#### - Citrulina plasmática en pacientes con enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico de etiopatogenia autoinmune en la que suele afectarse la mucosa del intestino delgado y que se manifiesta en brotes alternando con periodos de remisión. En la valoración inicial del estado de actividad de la enfermedad se consideran fundamentalmente datos clínicos y parámetros bioquímicos de inflamación, pero, al no ser específicos de brote ni informar de la localización exacta en la que se está produciendo la inflamación, no permiten al clínico iniciar una estrategia terapéutica sin antes considerar la realización de pruebas complementarias. Entre estas se encuentran pruebas invasivas como la gastroscopia y colonoscopia para la toma de biopsias intestinales, y pruebas de imagen como la entero RNM, no siempre disponible en un tiempo adecuado.



Se han llevado a cabo algunas investigaciones para determinar si la citrulina plasmática pudiera tener algún papel en el diagnóstico de enfermedad de Crohn activa. En el año 2007, Papadia y col. (227) publicaron un estudio en el que no evidenciaban cambios en la citrulina plasmática en 16 adultos con enfermedad de Crohn sin resección intestinal durante las fases de inflamación activa. Tampoco objetivaron correlación con parámetros inflamatorios plasmáticos como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, la albúmina y los recuentos leucocitario y plaquetario. Llegaron a la conclusión de que la citrulina estaba en relación exclusivamente con la pérdida enterocitaria, y no se modificaba con el daño de la mucosa por infiltración de células inflamatorias. Por otro lado, en el año 2010, Buchman y col. (317) llevaron a cabo un ensayo clínico en 71 adultos con enfermedad de Crohn en brote moderado-grave en el que estudiaron el efecto del Teduglutide, fármaco con efecto trófico análogo del GLP-2 (péptido similar al glucagón tipo 2). Se demostró un porcentaje mayor de remisión del brote en el grupo de pacientes que recibió el fármaco al compararlo con placebo. Midieron citrulina plasmática en los pacientes clasificados en función de la dosis administrada o si recibían placebo, tanto al inicio del estudio, como de forma seriada en las semanas 2, 4, 8 (dosis de choque), 12, 16, 20 (dosis de mantenimiento) y 24 (ya finalizado el tratamiento). Aunque el valor de citrulina era similar al inicio del estudio en los distintos grupos, posteriormente se objetivó un incremento significativo en los pacientes que recibieron el fármaco respecto a los que recibieron placebo en las semanas 2, 4 y 8; como se representa en la **Figura 27**. Este resultado se consideró en probable relación con un incremento en la masa enterocitaria durante el proceso de curación de la mucosa.



**Figura 27. Concentración de citrulina plasmática en cada grupo de pacientes analizado en el estudio de Buchman y col (317).** En la situación basal al inicio del estudio es similar en los distintos grupos, pero aumenta en las semanas 2, 4 y 8 en los grupos que reciben Teduglutide a distinta dosis de choque, igualándose otra vez posteriormente.

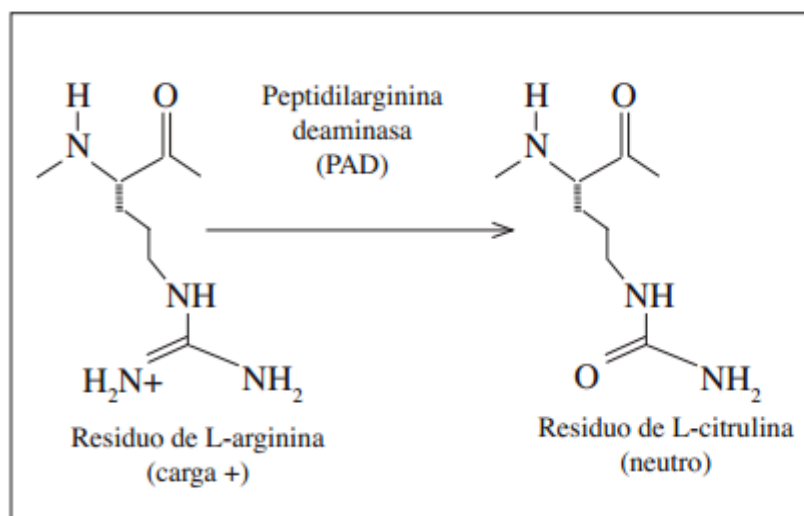
- **Cuadro resumen de la interpretación del valor de la citrulina plasmática en distintas situaciones clínicas.**

SITUACIÓN	VALOR CITRULINA	SERIE
Adulto caucásico sano	30-60 $\mu\text{mol/L}$	Crenn y col.
Niño sano	14-40 $\mu\text{mol/L}$	H. La Paz
Anciano > 70 años	Aumento discreto	Pitkanen y col.
Insuficiencia renal	Aumento importante	Ceballos y col.
Síndrome intestino corto	Descenso mayor a menor longitud remanente intestinal.	Crenn y col.
Trasplante intestinal	Rango normal si función normal del injerto. Descenso si rechazo, enteritis vírica o alérgica, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, daño isquemia-reperfusión	Gondolesi y col.
Atrofia vellositaria crónica	Descenso significativo	Crenn y col.
Enteritis actínica o quimiotóxica	Descenso significativo	Lutgens y col.
Inflamación intestinal	Sin cambios significativos	Papadia y col.
Hepatopatía	Sin cambios significativos	Weber y col.
Malnutrición	Sin cambios significativos	Crenn y col.

## f. Otras aplicaciones médicas de la citrulina

### - Proteínas citrulinadas

Como ya se ha comentado, la citrulina se caracteriza por ser un aminoácido que no se utiliza para la síntesis de proteínas, lo cual no significa que no pueda formar parte de su composición. Esto se debe a que en ocasiones las proteínas sufren modificaciones postraduccionales (cambios químicos después estar sintetizadas) entre las cuales se encuentra la citrulinación, que es el proceso de conversión de residuos de arginina a citrulina en las proteínas mediante la enzima peptidilarginina daminasa (**Figura 28**) (318). El estudio de la citrulinación ha adquirido gran interés debido a su participación en diversos procesos, tanto fisiológicos como patológicos. Dentro de los procesos fisiológicos, se incluye la diferenciación terminal de células epiteliales, la regulación en la expresión de genes y la apoptosis. Respecto a los procesos patológicos, se ha demostrado que la citrulinación está presente en múltiples tejidos cuando sufren inflamación y que las proteínas citrulinadas participan en la respuesta autoinmune (319, 320). Se han relacionado con la progresión de enfermedades autoinmunes y del sistema nervioso (artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, Alzheimer...) (321-324).



**Figura 28. Citrulinación: cambio postraducciona de arginina a citrulina.**

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune de etiología multifactorial caracterizada por inflamación de las articulaciones y presencia de múltiples autoanticuerpos. Recientemente, el estudio de los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (APS) ha adquirido gran interés debido a su alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico, además de que se ha demostrado que es predictor de gravedad en pacientes con artritis reumatoide; lo cual sugiere un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (325-327). Por otro lado se detectan en etapas tempranas de la enfermedad, lo que favorece adelantar el tratamiento en pacientes con artritis indiferenciada y mejorar el pronóstico (328).

La esclerosis múltiple, otra patología de naturaleza autoinmune, está relacionada con una citrulinación errónea de las proteínas básicas de mielina. Las consecuencias de esta citrulinación anormal son de dos tipos: por un lado se genera una alteración en la interacción lipídica que produce una degradación directa de la mielina, y por otro se generan anticuerpos que identifican como antígenos a esas proteínas incorrectamente citrulinadas (324).

En el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis también influye un proceso de citrulinación incorrecta en las áreas de epidermis afectadas (322).

#### **- Uso farmacológico de la citrulina**

En los últimos años se ha comenzado a investigar sobre posibles aplicaciones de la citrulina como agente terapéutico desde 3 diferentes puntos de vista: 1) como alternativa a los suplementos de arginina, 2) como regulador del metabolismo del óxido nítrico y 3) como agente antiamoniémico (207).

Como se ha comentado en el apartado referente al metabolismo interorgánico de la citrulina, este es preciso para evitar la degradación excesiva de arginina al ser captada por el hígado en la circulación portal. El empleo de suplementos de arginina en patologías caracterizadas por su déficit se ha cuestionado por si pudiera no ser seguro al causar una excesiva ureogénesis, por lo que se ha propuesto la citrulina como una buena alternativa para la

suplementación en esos casos. La habilidad de la citrulina para restablecer los niveles plasmáticos de arginina fue descrito por primera vez en 1994 por Hartman y col. (329) y esta idea se ha explorado en diferentes patologías en las que la arginina pasa a ser un aminoácido esencial. En el año 2004, Osowska y col. (330) publicaron un estudio en ratas con resecciones intestinales masivas en las que se administraba nutrición enteral enriquecida con citrulina y demostraron que este suplemento era capaz de generar grandes cantidades de arginina en varios tejidos y se restauraba el balance nitrogenado global. Este mismo grupo realizó otro estudio pero administrando suplementos por vía parenteral, pero denotaron un menor efecto que al administrarlo por vía enteral (331). También en el año 2004, Duchemann y col. (332) confirmaron que el uso de suplementos de citrulina estimulaba la síntesis proteica muscular en ratas añosas malnutridas, por lo que se ha especulado que podría aplicarse para el tratamiento de la sarcopenia del anciano que es secundaria a la debilidad muscular y que se ve favorecida por el estado nutricional subóptimo propio de este grupo etario (333).

Respecto al potencial uso farmacológico de la citrulina como regulador del metabolismo del óxido nítrico, fue sugerido por vez primera en 1998 por Waugh (334). La idea se basa en el papel de la citrulina como precursor de arginina, aminoácido principal en el metabolismo del óxido nítrico. El óxido nítrico juega un papel importante en la estimulación del sistema inmune y como agente vasodilatador, por lo que se han realizado estudios usando suplementos de citrulina en patologías en las que se obtiene un beneficio potenciando estas dos funciones. Se ha observado que en situaciones de estrés la administración de citrulina mejora el estado inmunitario al ser empleado por los linfocitos T en sintetizar arginina (335). En otros estudios llevados a cabo en individuos con parasitosis por *Trypanosoma cruzi* (336) y *Toxoplasma gondii* (337) se ha observado como la citrulina administrada estimulaba la producción de óxido nítrico por los macrófagos, potenciando su función defensiva en estas situaciones. Respecto al efecto vasodilatador, estudios en niños con cardiopatías congénitas que precisaban cirugía a los que se les administraba suplementos de citrulina, disminuía el riesgo de hipertensión pulmonar postoperatoria (338). En pacientes

con enfermedad de células falciformes también se ha demostrado un efecto vasodilatador y antihipertensivo al administrar suplementos de citrulina por vía oral (334).

Por último, el efecto antiamoniémico de la citrulina se basa en su papel intermediario en el ciclo de la urea. Es un efecto indirecto que precisa la colaboración hepática y renal, pues la citrulina no es captada directamente por el hígado sino que primero se convierte en arginina a nivel renal y luego la arginina es degradada en ornitina liberando urea a nivel hepático. Esto significa que la citrulina solo puede actuar reduciendo el amoniaco si la vía citrulina-arginina está intacta, lo que excluye las situaciones de disfunción renal o las enzimopatías que afectan a las ASL y ASS. Hay estudios realizados en pacientes afectados de metabolopatías del ciclo de la urea (deficiencia de OTC y síndrome de la triple H) en los que la citrulina ha demostrado ser un eficiente agente antiamoniémico (339). También en situaciones de hiperamoniemia transitoria secundaria al uso de fármacos antiepilépticos como el ácido valproico se ha observado que puede ser útil, aunque por el momento solo en modelos animales (340).





## **2. OBJETIVOS**



## 2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El síndrome de intestino corto es la causa más frecuente de fracaso intestinal en el paciente pediátrico. Es un cuadro clínico que afortunadamente es infrecuente, pero su incidencia está incrementándose a medida que la Neonatología se ha ido desarrollando y ha aumentado la supervivencia de niños extremadamente prematuros. Su manejo es altamente complejo debido al escaso número de casos y a que los factores pronósticos en los que se basa actualmente la previsión del tipo de fracaso intestinal, transitorio o permanente, no son muy precisos, lo que supone dificultades para decidir de forma individualizada una estrategia terapéutica óptima. Por ello se precisa un abordaje multidisciplinar que incluya profesionales con experiencia en el manejo clínico, nutricional y quirúrgico, que debe estar centralizado en unidades de referencia, preferiblemente dotadas de programa de trasplante intestinal, para poder incluirse como opción terapéutica en los casos de fracaso intestinal permanente.

En España actualmente el manejo de los pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y fracaso intestinal se realiza en los hospitales pediátricos terciarios de referencia de las distintas comunidades autónomas, pero los casos con remanente intestinal extremo o en los que se agotan todas las estrategias terapéuticas de las que disponen, se remiten al Hospital Infantil La Paz de Madrid para una valoración conjunta. Este centro es el único en España que dispone de una Unidad de Rehabilitación Intestinal Pediátrica acreditada y que está dotado de un Programa de Trasplante Intestinal Pediátrico desde el año 1997. En los pacientes de la Unidad en los que se prevé un fracaso intestinal permanente se realiza una valoración exhaustiva para decidir su inclusión en lista de trasplante. La supervivencia de estos pacientes depende principalmente de que, aquellos que finalmente precisen trasplante intestinal, lo reciban cuando aún no presenten un importante deterioro secundario a las complicaciones de la nutrición parenteral prolongada. Por todo ello es muy importante que los hospitales autonómicos que manejen este tipo de pacientes valoren adecuadamente los factores pronósticos que ayuden a determinar los casos con alta probabilidad de

fracaso intestinal permanente y los remitan al Hospital La Paz para una valoración precoz de la necesidad de trasplante intestinal.

En los últimos años se han realizado estudios para determinar si la citrulina plasmática pudiera ser un biomarcador de función intestinal que ayudara a determinar la situación del paciente en cada momento y pudiera incluirse como factor pronóstico de fracaso intestinal permanente o transitorio. Estos estudios presentan resultados dispares, además de importantes limitaciones en su desarrollo, sobre todo debido a que es una patología poco prevalente. Por otro lado se han realizado sobre todo en adultos, en los que la adaptación del intestino remanente es más difícil que en niños, y no se dispone de estudios pediátricos publicados realizados en España. Por todo ello parece oportuno analizar la utilidad de este biomarcador en los pacientes de la Unidad de Rehabilitación Intestinal del Hospital Infantil La Paz.

## **2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

La citrulina plasmática puede aplicarse como biomarcador de función intestinal en niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto, ya que está correlacionada con la masa enterocitaria funcionante, que aumenta a medida que el remanente intestinal se adapta a la nueva situación. Este biomarcador puede ayudar en estos pacientes a discriminar entre fracaso intestinal permanente o transitorio y ser de utilidad en el diseño de una estrategia terapéutica óptima que aumente su supervivencia.

### **2.3. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es evaluar la aplicabilidad de la determinación aislada y seriada de citrulina plasmática como biomarcador cuantitativo de masa enterocitaria funcionante en niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto y su potencial como marcador pronóstico de adaptación del intestino remanente.

Los objetivos secundarios se detallan a continuación:

1. Analizar si hay diferencias en el nivel de citrulina plasmática en los pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto en diferentes estadios evolutivos de su patología (dependencia de nutrición parenteral, alcance de autonomía digestiva o trasplantado estable).
2. Determinar la correlación entre el nivel de citrulina plasmática y el factor pronóstico de fracaso intestinal más importante que se conoce hasta el momento, que es la longitud del remanente intestinal.
3. Objetivar si los cambios en la citrulinemia a lo largo del periodo de adaptación intestinal se correlacionan con la reducción del porcentaje de nutrición parenteral que requiere el paciente, por lo que pueda tener un valor predictivo pronóstico.
4. Determinar la correlación entre el nivel de citrulina plasmática con el estado nutricional y el grado de hepatopatía que presenta el paciente en el momento de su determinación.
5. Determinar si la determinación aislada y seriada de citrulina durante el proceso de adaptación intestinal pudiera ser un indicador de dependencia de nutrición parenteral a largo plazo, ayudando a diferenciar entre los casos que van a presentar un fracaso intestinal transitorio o permanente.

6. Realizar un árbol de decisión que facilite a los centros autonómicos la remisión de los pacientes a la unidad de referencia nacional en el tiempo óptimo y que incluya, además de los principales factores pronósticos ya conocidos de fracaso intestinal, el valor de citrulina plasmática.
7. Describir los cambios en el nivel de citrulina plasmática en el primer año de trasplante intestinal en pacientes con antecedentes de síndrome de intestino corto y fracaso intestinal permanente.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**





### 3.1. PACIENTES

Estudio de cohortes prospectivo realizado en una muestra de pacientes pediátricos con fracaso intestinal (FI) secundario a síndrome de intestino corto (SIC) pertenecientes a la Unidad de Rehabilitación Intestinal Pediátrica del Hospital Infantil La Paz de Madrid. Los pacientes fueron reclutados en un periodo de tiempo de 4 años comprendido entre septiembre de 2010 y septiembre de 2014. Los criterios generales de inclusión y exclusión se detallan a continuación:

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes remitidos a la Unidad desde el propio Hospital Infantil La Paz o desde su hospital de referencia tras el diagnóstico de fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto.
- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes que han precisado nutrición parenteral al menos los primeros 30 días tras establecerse el fracaso intestinal. La nutrición parenteral empleada debe haber contenido una solución estándar de aminoácidos sin glutamina o citrulina.

#### Criterios de exclusión:

- Paciente con insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Paciente que presenta insuficiencia renal aguda o trastorno electrolítico en el momento de la determinación de citrulina.
- Paciente oncológico sometido a quimioterapia o radioterapia.
- Paciente con inmunodeficiencia primaria.
- Paciente que presenta enfermedad metabólica que afecta al metabolismo proteico.
- Paciente tratado con hormona del crecimiento.
- Paciente con enfermedad autoinmune específicas de órgano o sistémicas.

### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.. El estudio se ha desarrollado en dos fases que se comentan a continuación:

#### **a. Primera fase de estudio**

Durante los primeros 12 meses del estudio se realiza una determinación de citrulina plasmática a 65 pacientes que acuden a la consulta de la Unidad con diagnóstico previo de FI secundario a SIC. Considerando los dos factores pronósticos más relevantes de FI, que son la longitud del remanente intestinal y la preservación de la válvula ileocecal, se consideran dos grupos de pacientes:

- a) Pacientes en los que se prevé un FI permanente: remanente intestinal  $\leq 40$  cm sin VIC o remanente intestinal  $\leq 15$  cm con VIC.
- b) Pacientes en los que se prevé un FI transitorio: los que no cumplen los criterios del grupo anterior.

Por otro lado, considerando la situación evolutiva de la enfermedad en la que se encuentran en el momento de la determinación, se observaron tres grupos diferentes:

- 1.- Pacientes en proceso de adaptación intestinal dependientes de NP.
- 2.- Pacientes que han alcanzado la autonomía digestiva.
- 3.- Pacientes que han precisado trasplante intestinal como última opción terapéutica al presentar un fracaso intestinal permanente.

Finalmente, teniendo en cuenta de forma conjunta los puntos anteriores, se obtienen cuatro categorías de pacientes a estudio:

- A) 24 pacientes en proceso de adaptación intestinal dependiente de NP en los que se prevé fracaso intestinal transitorio.
- B) 13 pacientes dependientes de NP en los que se prevé fracaso intestinal permanente.

C) 14 pacientes con antecedente de FI secundario a SIC que han alcanzado la autonomía digestiva y se mantienen autónomos al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio.

D) 14 pacientes con antecedente de FI secundario a SIC que han precisado trasplante intestinal y se mantienen estables y autónomos al menos 3 meses antes de la inclusión en el estudio.

De cada paciente se recogen los siguientes datos:

- Datos de filiación: número identificador, edad de inclusión, sexo.
- Datos antropométricos: superficie corporal.
- Datos relacionados con el fracaso intestinal: edad en la que se establece, etiología del síndrome de intestino corto y longitud del remanente intestinal.
- Valor de citrulina plasmática.
- Porcentaje del aporte energético total diario en forma de nutrición parenteral que precisan en el momento de la determinación.

Se realiza un estudio transversal preliminar en el que se incluyen los siguientes apartados:

- Descripción comparativa de las características de las cuatro categorías.
- Análisis de las diferencias en el valor la citrulina plasmática entre las distintas categorías.
- Análisis de la correlación entre la citrulina y la longitud del remanente intestinal en las 3 primeras categorías.
- Análisis de la correlación entre la citrulina y el porcentaje de nutrición parenteral que se precisa para la alimentación de los pacientes de las 3 primeras categorías.

## **b. Segunda fase de estudio**

Tras los resultados del estudio transversal preliminar descrito anteriormente y que se expondrán en el apartado de resultados, se amplía el reclutamiento de pacientes pertenecientes a las dos primeras categorías durante tres años más y se realiza un estudio más amplio centrado únicamente en los pacientes con fracaso intestinal en el momento de la determinación de citrulina plasmática. Los pacientes reclutados totales son 52 niños, 33 pertenecientes a la categoría A (presentan un FI que se prevé permanente) y 19 a la categoría B (presentan un FI que se prevé transitorio). Se realiza un seguimiento mínimo de 6 meses. En 24 pacientes además se obtienen determinaciones seriadas de citrulina plasmática separadas por un periodo de 3-6 meses. De cada paciente se han recogido los siguientes datos:

- Datos de filiación: número identificador, sexo, raza, comunidad autónoma del hospital de origen del paciente.
- Edad de inclusión en el estudio (coincidente con el momento de la primera determinación de citrulina) y el tiempo de inclusión (desde que se establece el remanente intestinal hasta de se incluye en el estudio).
- Edad gestacional al nacimiento.
- Datos relacionados con el síndrome de intestino corto: edad en la que se establece y etiología.
- Factores pronósticos del fracaso intestinal:
  - Longitud del remanente intestinal que se mide durante el acto quirúrgico.
  - Circuito anatómico remanente. Se distinguen 3 tipos: a) ostomía (duodeno, yeyuno o ileostomizado), b) anastomosis duodeno o yeyunocólica, y c) anastomosis yeyunoileocólica
  - Preservación de la válvula ileocecal.
  - Preservación del colon total o parcialmente.
  - Calidad del remanente intestinal en lo que se respecta a su funcionalidad. Se distingue entre remanente de buena calidad, de calidad intermedia (en los casos en los que la etiología del SIC

haya sido una enterocolitis necrotizante o una gastrosquisis, ya que en estos procesos el intestino sufre por un proceso inflamatorio o por contacto directo con líquido amniótico) y de mala calidad (si presenta trastornos motores o fistulas enterocutáneas de difícil control que dificultan la adaptación).

- Cirugía de alargamiento (STEP o Bianchi)
- Grado de hepatopatía secundaria a nutrición parenteral prolongada que se diagnostica por biopsia hepática y se clasifica en leve, moderada y grave.

-Valor de la citrulina plasmática y otros aminoácidos relacionados con su metabolismo. Entre estos aminoácidos se han determinado: glutamina (precursor de la citrulina para su síntesis en el enterocito), arginina (sintetizada en gran parte a partir de la citrulina en el riñón) y ornitina (sintetizado por la glutamina que no se emplea como precursor para la citrulina).

-Datos antropométricos: peso, talla e índice de masa corporal en cada determinación.

-Datos de hepatopatía en el momento de cada determinación. Se realiza por un lado determinación de transaminasas y por otro se analizan datos de colestasis clasificándola en leve (bilirrubina directa  $>$  a 1 mg/dl si bilirrubina total  $<$  5 mg/dl o bilirrubina directa  $>$  20% si bilirrubina total  $>$  5 mg/dl) o grave (bilirrubina directa  $>$  7 mg/dl o datos de hipertensión portal).

-Soporte nutricional en el momento de cada determinación: porcentaje del aporte energético total diario que precisa en forma de nutrición parenteral y en caso de poder llevar a cabo alimentación por vía enteral se especifica si es por sonda nasogástrica, gastrostomía o por vía oral y el tipo de fórmula (elemental, hidrolizada o polimérica).

-Situación del paciente al cerrar el estudio que puede ser de 4 tipos:

- 1) Autónomo. Se debe mantener autónomo al menos 3 meses antes de finalizar el estudio. Se especifica el tiempo requerido para la adaptación.
- 2) Sigue dependiente de nutrición parenteral. Se especifica si se ha incluido en lista de trasplante.
- 3) Ha requerido un trasplante intestinal.

4) Ha fallecido sin haber sido trasplantado. Se especifica la causa del fallecimiento.

-Tiempo de seguimiento: desde que se incluye en el estudio hasta que fallece, se trasplanta, lleva tres meses autónomo y estable o, en los casos que sigue con NP hasta que termina el tiempo de estudio el 1 de septiembre de 2014.

-Tipo de fracaso intestinal definitivo (“a posteriori”) que ha presentado el paciente valorado al final del seguimiento. Se distinguen 3 tipos:

A) FI permanente: se incluye a los pacientes anentéricos y aquellos en los que no se consigue progresar hacia la autonomía digestiva tras aplicar todas las estrategias médico- quirúrgicas disponibles, quedando como única opción terapéutica para su supervivencia el trasplante intestinal. Todos los pacientes de este grupo por tanto se han incluido en lista de trasplante y algunos se han trasplantado, otros han fallecido y otros se mantienen en lista y dependientes de NP con un porcentaje  $\geq$  al 50% del aporte calórico total al final del seguimiento.

B) FI transitorio: se incluye a los pacientes que han conseguido la autonomía digestiva.

C) FI dudoso: incluyo al resto de pacientes en los que el seguimiento no ha sido suficiente para poder catalogar el tipo de FI que presentan.

Todos los datos relativos a edad o tiempo se han cuantificado en meses.

Con los datos obtenidos se realiza un primer análisis del valor de una determinación basal de citrulina plasmática en el pronóstico del fracaso intestinal y su correlación con otros factores pronósticos. Posteriormente se realiza un análisis del valor de la determinación seriada y su correlación con el descenso progresivo del porcentaje de alimentación que se precisa en forma de nutrición parenteral durante el periodo de adaptación del remanente intestinal.

Finalmente, durante esta segunda fase de estudio, se ha realizado además un subestudio en 18 pacientes con FI permanente que han precisado un trasplante intestinal, en los que se realizan determinaciones seriadas de citrulina plasmática durante el primer año postrasplante. Las determinaciones se realizan cada 3-6

meses tras los primeros 7 días postrasplante (periodo de reperusión del injerto). En caso de evento que pudiera hacer sospechar un rechazo del trasplante se repite la determinación para determinar si hay cambios. En 11 de estos pacientes se ha obtenido una determinación previa al trasplante. Los datos recogidos en estos pacientes han sido:

- Datos de filiación: número identificador, edad de inclusión, sexo, raza, comunidad autónoma del hospital de origen del paciente.
- Datos relacionados con el síndrome de intestino corto: edad en la que se establece y etiología.
- Datos relacionados con el trasplante intestinal: edad del trasplante, tipo de trasplante (intestinal aislado, hepatointestinal o multivisceral), número de trasplantes que ha precisado.
- Datos evolutivos: tiempo que precisa para conseguir la autonomía digestiva tras el trasplante; eventos que precisan diagnóstico diferencial con el rechazo de trasplante durante el año de seguimiento; situación al final del primer año.
- Valor de la citrulina plasmática en los siguientes periodos de tiempo: determinación pretrasplante, determinación en los 7-30 días postrasplante, en los 30-90 días postrasplante, en los 90-180 días postrasplante, en los 180-270 días postrasplante y en los 270-365 días postrasplante.
- Función renal coincidiendo con cada determinación (los inmunosupresores producen daño renal como complicación frecuente que puede cambiar la función renal del paciente en el tiempo, lo que influiría en el valor de la citrulina plasmática).

### **3.3. DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL REMANENTE INTESTINAL**

Los datos relativos al remanente intestinal (longitud intestinal, circuito anatómico, preservación de la VIC o el colon) se han basado en los informes operatorios de las distintas intervenciones quirúrgicas a las que han sido sometidos los pacientes, ya fueran en el propio centro o en sus hospitales de referencia. En algunos casos se han corroborado ciertos datos mediante pruebas radiológicas baritadas tipo tránsito intestinal o enema opaco. El grado de hepatopatía se ha obtenido de los datos clínicos, bioquímicos e histológicos tras biopsia hepática.

### **3.4. TÉCNICA DE CUANTIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS EN SANGRE**

La determinación de los niveles de aminoácidos en plasma, en concreto de la citrulina, se ha llevado a cabo en el laboratorio del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario La Paz, de Madrid. Se ha empleado una técnica de HPLC de fase reversa en columna mediante el cromatógrafo de la marca comercial Waters Alliance 2695 con sistema informático de gestión Empower.

#### **a. Procesamiento de la muestra**

La muestra de suero plasmática se obtiene de los sujetos estudiados tras 8 horas de ayuno. Se extrae sangre periférica en tubos de gel y se conservan en frío hasta su llegada al laboratorio. Una vez que llega al laboratorio se lleva a cabo su centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos y el suero obtenido se conserva congelado a una temperatura de -25°C hasta el momento de procesar la muestra para el inicio del análisis de aminoácidos. El procesamiento de la muestra para su análisis se realiza de manera manual conforme al siguiente protocolo. Lo primero es añadir a 0,2 ml de la muestra de suero 0,2 ml de una solución de norleucina 0,4



mM en ClH 0,1N, se agita y se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos y se añaden 0,4 ml del sobrenadante a tubos de ultrafiltración de tamaño de poro de 30.000 unidades de peso molecular (Ultrafree, Millipore), que se centrifugan a 8000 rpm durante 20 minutos. Del ultrafiltrado obtenido en la parte inferior se extraen 0,05 ml y se depositan en tubos de cristal que se colocan en un evaporador-centrifugador a vacío (Savant®) para su evaporación. En los tubos desecados se añaden 0,01 ml de reactivo de secado (0,2 ml metanol + 0,2 ml acetato sódico + 0,1 ml trietilamina), y de nuevo se realiza un proceso de evaporación. A continuación se añade 0,02 ml de reactivo de derivatización (0,1 ml fenilisotiocianato + 0,7 ml metanol + 0,1 ml trietilamina + 0,1 ml agua desionizada), se deja en reposo 10 min a temperatura ambiente y se desecan por tercera vez. Las muestras ya están listas para el análisis, pero antes de que se inyecten en el cromatógrafo, se redisuelve el evaporado con 0,1 ml de reactivo diluyente de Pico-Tag (Waters®).

#### **b. Método de determinación de aminoácidos en sangre**

Para la cuantificación del perfil de aminoácidos se colocan las muestras en viales de inyección, y estos en el inyector automático del equipo cromatográfico HPLC (Waters®), compuesto de bomba de gradiente Alliance 2695 con inyector automático, detector ultravioleta 486 y sistema informático de gestión Empower, según el método comercial PicoTag registrado de la empresa Waters.

#### **c. Niveles de referencia de citrulina plasmática**

Los niveles de referencia de citrulina plasmática considerados normales en pacientes pediátricos en el laboratorio del centro se sitúan entre 15-40  $\mu\text{mol/litro}$ . Estos valores se han definido tras analizar una amplia muestra de pacientes del propio Hospital Infantil La Paz que no presentaban ningún problema digestivo y en los que se habían descartado a posteriori cualquier enfermedad metabólica congénita o adquirida, por lo que se emplearon como controles. Anualmente se revisan los valores de referencia en nuevas muestras de pacientes controles y se

comparan con los acumulados de años anteriores, sin que se haya observado diferencias estadísticamente significativas. En todos los casos los valores de referencia presentan una distribución normal.

### **3.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO**

Los datos se han analizado en la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media, desviación típica, mediana, mínimo y máximo.

En la parte de estudio transversal, los datos cualitativos se han comparado usando el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Por otro lado, los datos cuantitativos se han comparado con la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Además las comparaciones por pares se hicieron con el método de Dwass, Steel, Critchlow-Fligner. La correlación entre los datos cuantitativos se ha estudiado con el coeficiente de correlación de Pearson o con el de Spearman según las características de los mismos.

En la parte de estudio longitudinal, la evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de citrulina y del porcentaje de aporte calórico en forma de nutrición parenteral, así como su relación a lo largo del tiempo, se han analizado usando modelos de regresión con efectos mixtos, para controlar las observaciones repetidas dentro del mismo paciente. Se ha empleado un modelo de regresión logística multinomial para determinar los factores que de manera independiente podrían predecir los tres grupos de fracaso intestinal final (transitorio, permanente y dudoso). La utilidad pronóstica de esos factores y su combinación para fracaso intestinal permanente se ha estudiado mediante un análisis de la Curva Característica Operativa (Curva ROC), estimando el área bajo la curva ROC así como su intervalo

de confianza del 95%. Establecidos los correspondientes umbrales se ha valorado la utilidad en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Todos las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos con  $p < 0,05$ . Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.3 (SAS Institute, Cary NC, USA).



## **4. RESULTADOS**



#### 4.1. PRIMERA FASE DE ESTUDIO

Durante la primera fase de este estudio, de 12 meses de duración, se realizó una determinación de citrulina plasmática a 65 niños (37 varones y 28 mujeres) que acudieron para seguimiento por fracaso intestinal (FI) secundario a síndrome de intestino corto (SIC) a la consulta de la Unidad de Rehabilitación Intestinal del Hospital Infantil La Paz. Atendiendo al momento evolutivo de su patología en el momento de la consulta se clasificaron en:

- 24 pacientes con fracaso intestinal dependientes de nutrición parenteral en los que se prevé un fracaso intestinal permanente (**FIPerm**).
- 13 pacientes con fracaso intestinal dependientes de nutrición parenteral en los que se prevé un fracaso intestinal transitorio (**FITrans**).
- 14 pacientes que han superado el fracaso intestinal y presentan autonomía digestiva al menos en los tres meses previos (**FIAut**).
- 14 pacientes que han precisado trasplante intestinal y se han mantenido estables y autónomos al menos en los tres meses previos (**FITx**).

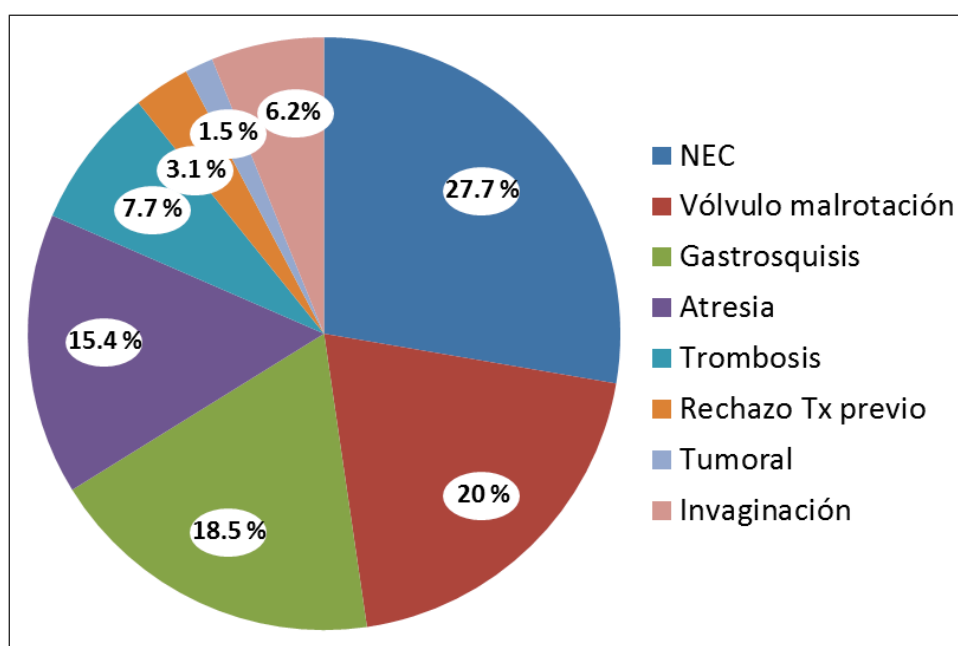
Las características de sexo y edad en el momento de la determinación se exponen en la **Tabla 2**. No se observan diferencias significativas en estos datos, aunque la edad de los trasplantados es mayor en relación al tiempo necesario para obtener un injerto y conseguir la estabilidad y autonomía digestiva postrasplante.

**Tabla 2. Características de edad y sexo (estudio preliminar)**

	<b>FIPerm</b> N=24	<b>FITrans</b> N=13	<b>FIAut</b> N=14	<b>FITx</b> N=14
<b>Sexo</b>				
-Masculino	9 (37,5%)	10 (77%)	8 (57%)	10 (71,4%)
-Femenino	15 (62,5%)	3 (23%)	6 (43%)	4 (28,6%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>n.s.</i>			
<b>Edad (meses)</b>				
-Media y DS	27,02 (+/- 34,97)	38,15 (+/- 43,97)	19,28 (+/- 9,72)	64 (+/- 35,98)
-Rango	3-139	6-163	7-45	12-144

-Mediana	12	19	17,5	61,5
Signif. estadística	n.s.			

Las causas del SIC fueron: enterocolitis necrotizante (NEC) en 18 pacientes, vólvulo en 13 pacientes, gastrosquisis en 12 pacientes, atresia intestinal en 10 pacientes, trombosis de vasos mesentéricos en 5 pacientes, invaginación intestinal en 4 pacientes, enterectomía tras rechazo de trasplante intestinal previo en 2 pacientes y causa tumoral en 1 paciente.



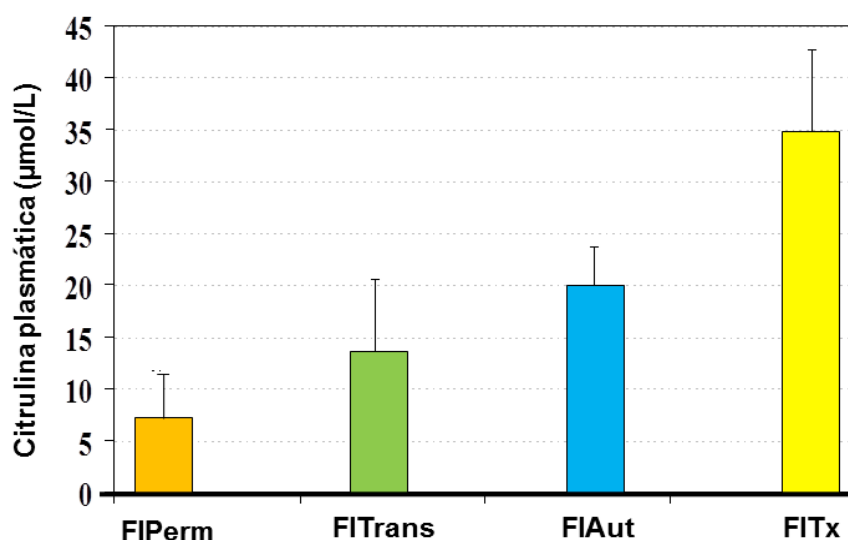
**Figura 29. Distribución de causas del síndrome de intestino corto (estudio preliminar)**

La instauración del fracaso intestinal se produjo en el periodo neonatal en un 75% de los casos. Por otro lado, la mediana de edad en la que se llegó al remanente intestinal final tras las intervenciones quirúrgicas fue de 3 meses, sin objetivarse diferencias entre los grupos de estudio.

Respecto al valor de la citrulina plasmática, la media del total de las 65 determinaciones fue 16,95 (+/-11,9)  $\mu\text{mol/L}$ , con una mediana de 14  $\mu\text{mol/L}$  (por debajo del límite normal). Si comparamos su valor en los 4 grupos de estudio



(Figura 30), observamos diferencias significativas entre todos los grupos y al hacer comparación por pares. Los datos se exponen en la **Tabla 3**. Las medias y medianas del valor de la citrulina en los grupos con dependencia de NP (FIperm y FItrans) son inferiores al límite normal.



**Figura 30. Citrulina plasmática (media +/- DS) en los 4 grupos del estudio preliminar.**

**Tabla 3. Valor de la citrulina plasmática (estudio preliminar)**

CITRULINA	FIperm N=24	FItrans N=13	Autónomo N=14	Trasplantado N=14
-Media y DS	7,12 (+/- 4,65)	13,53 (+/- 7,04)	19,57 (+/- 4,18)	34,35 (+/- 8,42)
-Rango	3-23	3-32	14-29	23-57
-Mediana	5,5	12	20	34
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>			

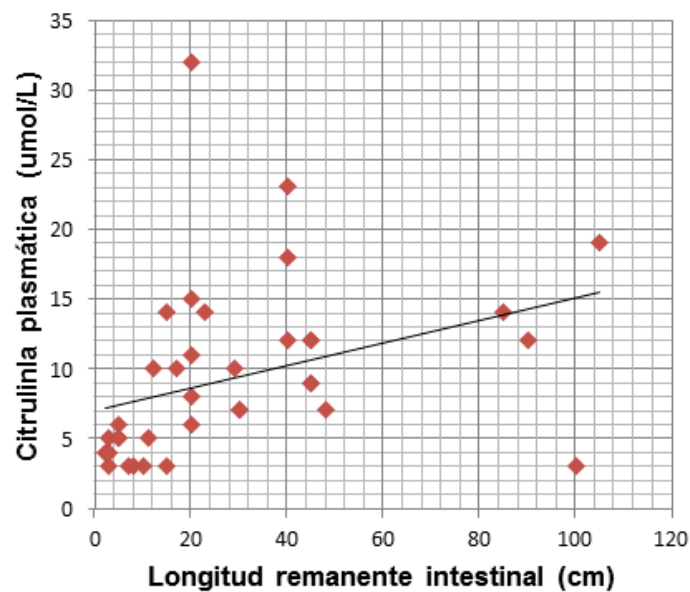
En el grupo FIperm 10 pacientes (41,6%) fueron considerados anentéricos, 8 tras resecciones masivas y 2 tras enterectomía postrasplante por rechazo del injerto. La media de citrulina en estos pacientes fue de 4,2 μmol/L, aún menor que la del grupo FIperm en su totalidad y la menor comparándola con el resto de grupos.

En la **Tabla 4** se exponen los datos relativos a la longitud del remanente intestinal y la preservación de la válvula ileocecal (VIC), principales factores pronósticos en los que se ha basado la previsión del tipo de FI en los 2 primeros grupos de pacientes (FIperm y FItrans).

**Tabla 4. Datos de la longitud del remanente intestinal y la preservación de la VIC (estudio preliminar)**

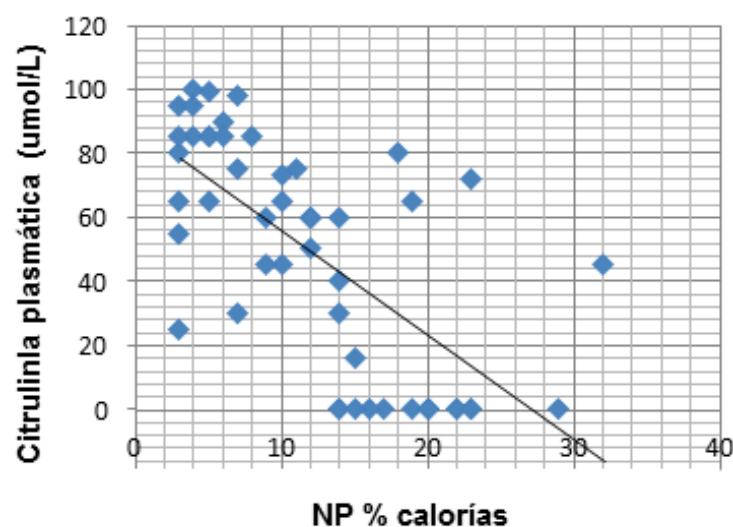
	<b>FIpermInicial</b> <b>N=24</b>	<b>FItransInicial</b> <b>N=13</b>	<b>Total</b> <b>N=37</b>
<b>Longitud (cm)</b>			
-Media y DS	14,71 (+/-11,76)	54,69 (+/-29,99)	28,76 (+/-27,61)
-Rango	2-40	20-105	2-105
-Mediana	11,5	45	20
<i>Significación estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		
<b>VIC preservada</b>			
-No	21 (56,7%)	10 (77%)	31 (83,7%)
-Si	3 (43,3%)	3 (23%)	6 (16,35)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		

Se observa una correlación significativa entre la longitud del remanente intestinal y el valor de la citrulina plasmática en estos pacientes ( $r = 0,352$ ;  $P = 0,033$ ).



**Figura 31. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y la citrulina plasmática (estudio preliminar)**

Se han recogido los datos relativos a la alimentación que llevan los pacientes de los grupos FIPerm y FITrans. Los pacientes pertenecientes al primer grupo precisaban de media un 75% del aporte calórico total en forma de nutrición parenteral, mientras que los del segundo grupo solo un 52% de media. También se evidencia una correlación significativa entre este porcentaje y el valor de la citrulina plasmática, aunque en este caso la correlación es inversa ( $r = -0,729$ ;  $P < 0,001$ ).



**Figura 32. Correlación entre el porcentaje calórico de nutrición parenteral y la citrulina plasmática (estudio preliminar)**

Si analizamos si el valor de la citrulina plasmática está influenciado por el tiempo que pasa desde que se inicia el fracaso intestinal hasta que se realiza la determinación de citrulina (tiempo de inclusión), se objetiva una correlación significativa leve entre ambos ( $r=0,28$ ;  $P=0,042$ ), pero esta correlación desaparece al aplicar un modelo multivariante ajustado por el grupo pronóstico al que pertenecen los pacientes. Esto significa que la diferencia de citrulina entre los grupos es independiente del tiempo de inclusión.

## 4.2. SEGUNDA FASE DE ESTUDIO

Se amplía el estudio incluyendo nuevos pacientes pertenecientes a las 2 primeras categorías (FIPerm y FITrans) desde el 1 de septiembre de 2011 hasta el 1 de septiembre de 2014, por lo que finalmente se valoran un total de 52 pacientes pediátricos con FI secundario a SIC dependientes de nutrición parenteral.

### a. Características demográficas

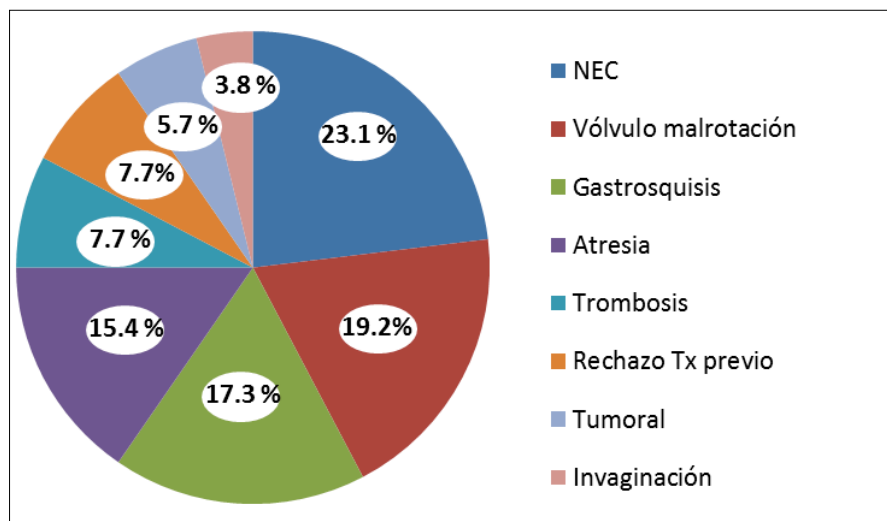
La distribución por sexo fue un 53,8% de varones y un 46,2% de mujeres. La edad media de inclusión en el estudio en meses fue de 29,7 meses (mediana 11 meses, rango 2-161 meses). La mayoría eran de nacionalidad española (86,5%), pero había 4 pacientes de origen marroquí (7,7%) y 3 pacientes de América del Sur (5,6%). Respecto a la procedencia de los pacientes, solo 8 (15,3%) pertenecían al propio centro y el resto (84,6%) habían sido remitidos desde otros hospitales, uno de ellos de un hospital extranjero (Ecuador). En la **Figura 33** se representa el origen de los pacientes por comunidades autónomas del estado español. Se observa un claro predominio de madrileños y andaluces.



**Figura 33. Procedencia autonómica (estudio principal)**

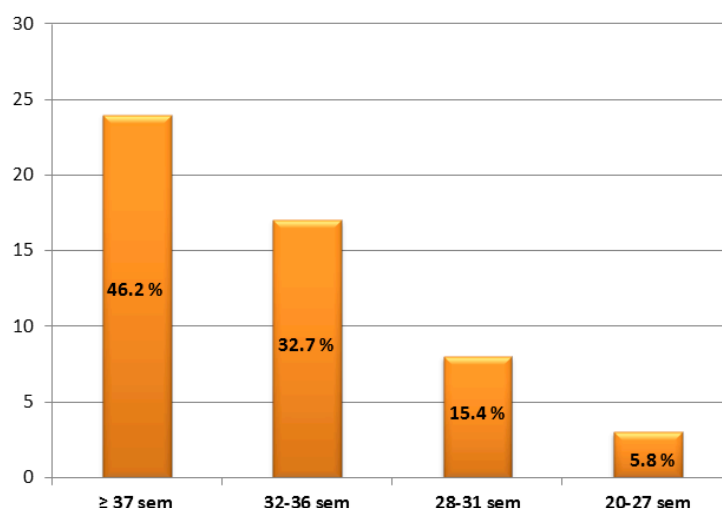
## b. Características del síndrome de intestino corto

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban un FI secundario a SIC. Las causas del SIC se exponen en la **Figura 34**. Se observa que las más frecuentes fueron, en primer lugar, la enterocolitis necrotizante (NEC) y en segundo lugar el vólvulo intestinal. Es significativo que hubo 6 casos que precisaron transplantectomía por rechazo del injerto o por desarrollo de linfoma sobre el injerto (causa tumoral). Hubo 2 casos en los que se asoció además trastorno motor intestinal tipo enfermedad de Hirschsprung. No hubo ningún caso secundario a enfermedad inflamatoria intestinal.



**Figura 34. Distribución de causas del síndrome de intestino corto (estudio principal)**

La mayoría de los pacientes valorados presentan una patología de comienzo neonatal (73%) y la edad en la que se establece definitivamente el remanente intestinal tras las intervenciones quirúrgicas es en el 50% de los casos inferior a 3 meses y en un 25% entre los 3 y los 10.5 meses. Considerando que las patologías que pueden derivar en un SIC en población pediátrica son más prevalentes en niños prematuros, se analizó la edad gestacional de los pacientes de la muestra comprobando que el 53,8% fueron prematuros.



**Figura 35. Edad gestacional de los pacientes (estudio principal)**

La mayoría de los pacientes valorados precisaron inclusión en el programa de nutrición parenteral domiciliaria, algunos de ellos como paso previo a su adaptación y la consecución de la autonomía digestiva y otros en espera de injerto. Varios pacientes precisaron además intervenciones quirúrgicas para mejorar la funcionalidad del tubo digestivo. En cuatro pacientes se realizaron procedimientos quirúrgicos de alargamiento del remanente intestinal (tres enteroplastias seriadas transversas (STEP) y una enteroplastia mediante técnica de Bianchi. El resto de los procedimientos quirúrgicos englobaron intervenciones variadas como cierre de ostomías, remodelación de anastomosis, adhesiolisis, resección de segmentos prolapsados de ostomías, etc.

### c. Factores pronósticos del fracaso intestinal

Los factores pronósticos más relevantes del FI son la **longitud** del remanente intestinal y la preservación de la válvula ileocecal (**VIC**), según los cuales, como se ha comentado en el apartado de diseño del estudio, se clasificaron a los pacientes en aquellos en los que se prevé un FI permanente (**PxPerm**) y aquellos en los que se prevé un FI transitorio que alcanzarán la autonomía digestiva (**PxTrans**). Al grupo de PxPerm correspondieron 33 pacientes (63,4%), 14 varones y 19 mujeres, y al grupo PxTrans 19 pacientes (36,6%), con un predominio de varones (73,7%).

En la **Tabla 5** se exponen los datos de longitud y preservación de VIC de cada grupo y del total de la muestra. Atendiendo a la clasificación clásica del SIC según la longitud del remanente intestinal, hay cinco casos con resecciones cortas (80-150cm), 9 casos con resecciones largas (40-80cm) y 38 casos con resección masiva (< 40cm). Todos los pacientes con resecciones cortas o largas pertenecían al grupo PxTrans. Es llamativo que el 73% de la muestra presentaba una resección masiva (un 90% si se considera longitud <50cm) en probable relación con las características del centro en el que se realiza el estudio.

**Tabla 5. Datos de longitud del remanente intestinal y preservación de VIC (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>Longitud (cm)</b>			
-Media y DS	13,65 (+/- 10,83)	50,32 (+/- 30,09)	27,04 (+/- 26,67)
-Rango	2-40	18-105	2-105
-Mediana	10	45	19,5
-Percentiles 25-75	5-20	23-85	8-40
<b>VIC preservada</b>			
-No	29 (87,9%)	7 (36,8%)	36 (69,2%)
-Si	4 (12,1%)	12 (63,2%)	16 (30,8%)



Otro factor pronóstico relevante a considerar es la edad en la que se establece el fracaso intestinal. En ambos grupos entre el nacimiento y los tres meses de edad fue el periodo de tiempo en el que con más frecuencia se estableció el SIC y se llevaron a cabo las intervenciones quirúrgicas necesarias hasta alcanzar el remanente intestinal final. Estos eventos se produjeron antes del año de edad en el 75,7% de los pacientes del grupo de PxPerm y en el 84% del grupo PxTrans. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a este factor pronóstico.

**Tabla 6. Edad en la que se establece el fracaso intestinal (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>≤ 3 meses</b>	17 (51,5%)	12 (63,2%)	29 (55,7%)
<b>3-6 meses</b>	3 (9,1%)	4 (21%)	7 (13,4%)
<b>6-12 meses</b>	5 (15,2%)	0	5 (9,6%)
<b>&gt; 12 meses</b>	8 (24,2%)	3 (15,8%)	11 (21,1%)

Respecto al tipo de circuito anatómico que se obtuvo tras la cirugía que estableció el SIC, no se han observado diferencias significativas entre los 2 grupos.

**Tabla 7. Tipo de circuito anatómico postquirúrgico (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>Enterostomia</b>	13 (39,4%)	3 (15,8%)	16 (30%)
<b>Yeyunocólico</b>	14 (42,4%)	6 (31,6%)	20 (38,5%)
<b>Yeyunoileocólico</b>	6 (18,2%)	10 (52,6%)	16 (30,8%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>n.s.</i>		

La preservación del colon es un factor de buen pronóstico. En el grupo de PxPerm hubo un número menor de casos en los que se preserva totalmente o gran parte, a diferencia de los que ocurrió en los pacientes del grupo PxTrans.

**Tabla 8. Datos de preservación del colon (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>Completo</b>	10 (30,3%)	12 (63,2%)	22 (42,3%)
<b>Resección parcial</b>	9 (27,2%)	6 (31,6%)	15 (28,8%)
<b>Preservación solo rectosigma</b>	7 (21,2%)	0	7 (13,5%)
<b>Resección total</b>	7 (21,2%)	1 (12,5%)	8 (15,4%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,008</i>		

La calidad del remanente intestinal es muy relevante ya que condiciona la progresión en la alimentación. Se han objetivado diferencias significativas entre los grupos pronósticos, de forma que en el grupo PxPerm hubo un bajo porcentaje de casos con intestino catalogado como “buena calidad” y en el grupo PxTrans un bajo porcentaje con “mala calidad”.

**Tabla 9. Calidad funcional del remanente intestinal (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>Buena</b>	3 (9,1%)	8 (42,1%)	11 (21,2%)
<b>Intermedia</b>	16 (48,5%)	9 (47,4%)	25 (48,1%)
<b>Mala</b>	14 (42,4%)	2 (10,5%)	16 (30,8%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,02</i>		

La afectación hepática es una de las complicaciones más frecuentes y graves de los pacientes con FI que reciben nutrición parenteral prolongada y condiciona mucho el pronóstico. En la **Tabla 10** se expone el grado de hepatopatía de los pacientes, que era significativamente más grave en el grupo PxPerm. Los criterios que definen el grado de hepatopatía fueron expuestos en la introducción.

**Tabla 10. Datos del grado de hepatopatía a la inclusión (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>Ausencia</b>	10 (30,3%)	12 (63,2%)	22 (42,3%)
<b>Precoz</b>	8 (24,2%)	4 (21,1%)	12 (23,1%)
<b>Establecida</b>	9 (27,3%)	3 (15,8%)	12 (23,1%)
<b>Tardía</b>	6 (18,2%)	0	6 (11,5%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,027</i>		

**d. Determinación de la concentración de citrulina plasmática**

En todos los pacientes se realizó una primera determinación de citrulina plasmática en el momento de la inclusión en el estudio y además, en 24 de ellos, se obtuvieron determinaciones seriadas separadas por un periodo de 3 a 6 meses. En total se realizan 115 determinaciones, pero se tuvieron que excluir 24 de ellas. Las razones por las que se tuvieron que excluir dichas determinaciones fueron: en 13 casos por coincidir con datos analíticos de insuficiencia renal aguda o alteraciones electrolíticas, en 6 por no realizarse adecuadamente la conservación en frío de la muestra previa a la recepción en el laboratorio, en 4 al acudir el paciente sin cumplir las horas de ayuno indicadas y en un caso tras comprobar que la alimentación enteral estaba suplementada con aminoácidos. Finalmente se incluyeron 91 determinaciones en el estudio, el 73,6% fueron extraídas durante el primer año tras establecerse el fracaso intestinal. Empleando la misma muestra de sangre se analizan otros aminoácidos plasmáticos relacionados con el metabolismo de la citrulina plasmática, como son la glutamina, la arginina y la ornitina.

A continuación se describen los resultados del análisis por separado de la determinación aislada y de la determinación seriada de citrulina plasmática.

### - Determinación aislada de citrulina plasmática

En los 52 pacientes de la muestra se realiza una primera determinación de citrulina plasmática en el momento de la inclusión en el estudio. La mediana de edad de inclusión fue de 11 meses, tanto del conjunto de la muestra como de cada grupo pronóstico. La mediana del tiempo de inclusión fue de 5,75 meses, algo menor en el grupo PxPerm (mediana de 5 meses) en comparación con el grupo PxTrans (7 meses), aunque la diferencia no es significativa.

En la **Tabla 11** se exponen los datos de las determinaciones de los aminoácidos plasmáticos en función del grupo pronóstico. La media del valor de la citrulina en la muestra completa fue de 9,27 (+/- 6,2)  $\mu\text{mol/L}$ , que está casi 6 unidades por debajo del valor mínimo normal para pacientes pediátricos con intestino funcional íntegro. Hay diferencias significativas entre los grupos pronósticos, siendo la media y mediana prácticamente la mitad en el grupo PxPerm al compararlo con el grupo PxTrans y en ambos por debajo de rango. Respecto al resto de aminoácidos, se observa que la glutamina también es diferente de forma significativa en ambos grupos pronósticos, siendo también menor en el grupo PxPerm, pero ni la media ni la mediana están por debajo del rango de normalidad. Los resultados de arginina y ornitina no muestran diferencias entre los grupos y se mantienen en rango.

**Tabla 11. Concentración de citrulina plasmática y de otros aminoácidos relacionados con su metabolismo (glutamina, arginina y ornitina) (estudio principal)**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>CITRULINA</b> (Normal: 15-40 $\mu\text{mol/L}$ )			
-Media y DS	6,91 (+/- 4,57)	13,37 (+/- 6,62)	9,27 (+/- 6,2)
-Rango	2-23	3-29	2-29
-Mediana	5	13	8

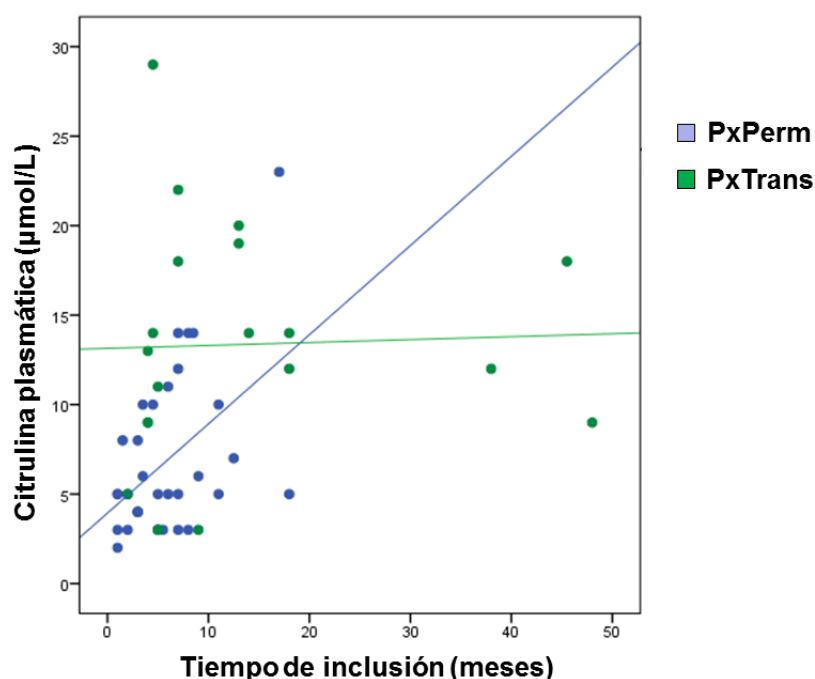
Signif. estadística	P < 0,001		
Glutamina (Normal: 325-625 µmol/L)			
-Media y DS	458,31 (+/-155,45)	551,06 (+/-87,21)	491,7 (+/-141,24)
-Rango	66-868	417-800	66-868
-Mediana	435	537,5	506
Signif. estadística	P 0,024		
Arginina (Normal: 55-145 µmol/L)			
-Media y DS	107,55 (+/- 30,25)	94,44 (+/- 31,51)	102,73 (+/- 31,05)
-Rango	52-158	47-142	47-158
-Mediana	110	98,5	107
Signif. estadística	n.s.		
Ornitina (Normal: 20-70 µmol/L)			
-Media y DS	69,45 (+/-26,43)	53,89 (+/-29,06)	63,73 (+/- 28,17)
-Rango	13-135	16-117	13-135
-Mediana	70	48,5	64
Signif. estadística	n.s.		

Se analiza el estado nutricional de los pacientes en el momento de la determinación de los aminoácidos plasmáticos por si pudiera influir en los resultados. En todos los pacientes se recogen los datos antropométricos y se realiza el cálculo del índice de masa corporal (media del IMC: 14,65 +/- 2,37) y la cuantificación de proteínas en sangre (hipoalbuminemia en el 28,8% de los pacientes). Ninguno de los parámetros muestra diferencias entre los grupos pronósticos. Aproximadamente un tercio del total de pacientes presentan un IMC por debajo del p3 para la edad. El IMC no se correlacionan con el valor de la citrulina plasmática ( $r=0,172$ ;  $P=0,25$ ).

También se analizan los datos de hepatopatía en el momento de la extracción de la muestra mediante la determinación de transaminasas y datos bioquímicos de colestasis, que son diferentes en los grupos pronósticos. El 53,8% de pacientes presentaban hipertransaminasemia en el momento de la extracción, en el grupo de PxPerm el porcentaje ascendía hasta un 60,6% (en el 21,2% superaba el valor de 200 UI/L), mientras que en el grupo PxTrans fue un 21,1% (ninguno supera los 200 UI/L). Por otro lado ningún paciente del grupo PxTrans presentaba datos de colestasis, mientras que del grupo PxPerm el 12,1%

presentaba colestasis leve y el 18,2% grave. No se objetiva correlación entre el grado de hepatopatía o de colestasis y el valor de la citrulina plasmática al realizar un análisis mediante un modelo multivariante ajustado por el grupo pronóstico.

Si analizamos la influencia del tiempo de inclusión en el valor de la citrulina plasmática, al igual que sucedía en la primera fase de estudio, se objetiva una correlación significativa leve entre ambos ( $r=0,309$ ;  $P=0,026$ ), aunque esta correlación solamente se observa en el grupo pronóstico PxPerm. Este resultado motivó la realización de un subestudio con determinaciones seriadas de citrulina.



**Figura 36. Correlación entre el tiempo de inclusión y la citrulina plasmática (estudio principal)**

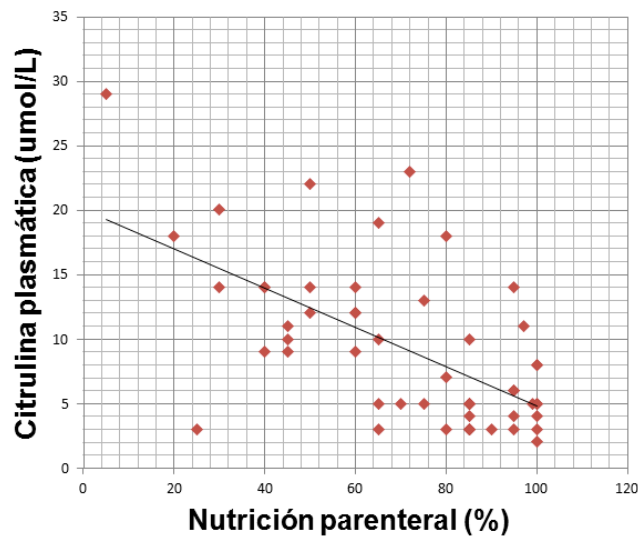
Respecto los datos recogidos relativos a la forma de alimentación de los pacientes en el momento de la determinación de citrulina, el 11,5% precisaban todo el aporte de nutrientes en forma de nutrición parenteral, mientras que el 88,5% restante recibía alimentación mixta enteral y parenteral. En los pacientes con alimentación mixta el 70% precisaba más de la mitad del aporte calórico por vía parenteral. La vía enteral predominante para la administración de nutrientes fue a través de sonda nasogástrica en el 26%, a través de gastrostomía en el 24% y

por vía oral en el 50%. La alimentación consistía en una fórmula polimérica en un 43%, en fórmula hidrolizada en un 24%, en fórmula elemental en otro 24% y solo un 9% no requerían fórmulas especiales. El porcentaje del aporte calórico total en forma de nutrición parental (NP%) ha sido del 64% de media en el conjunto de pacientes, pero es diferente de forma significativa considerando los grupos pronósticos (datos expuestos en la **Tabla 12**). Mientras en los pacientes del grupo PxPerm precisan de media un 75%, en el grupo PxTrans no llega al 50%, lo cual no parece estar influido por el tiempo de inclusión puesto que no se encuentra correlación entre el NP% y dicho tiempo ( $r=-0,21$ ;  $P=0,14$ ).

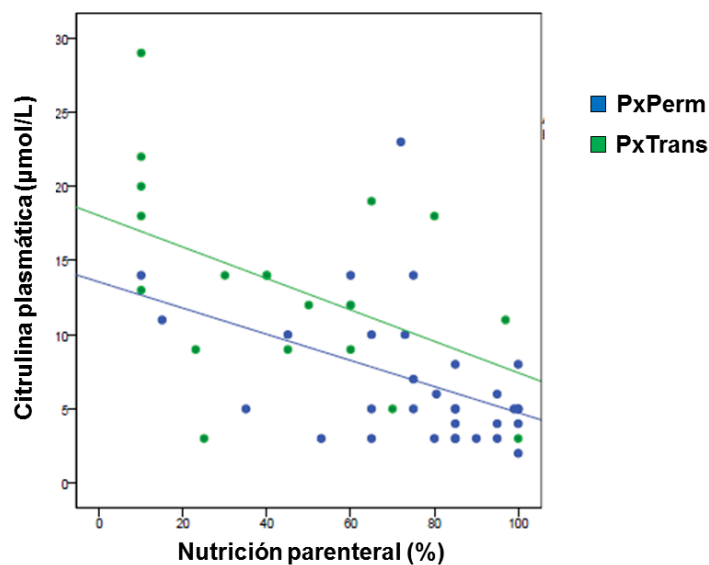
**Tabla 12. Porcentaje del aporte calórico total en forma de nutrición parenteral (estudio principal)**

NP (%)	PxPerm N=33	PxTrans N=19	Total N=52
-Media y DS	75,4 (+/- 23,3)	44 (+/- 29,5)	64 (+/- 29,7)
-Rango	10-100	10-100	10-100
-Mediana	80,5	40	71
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,001</i>		

Si analizamos conjuntamente el NP% y el valor de citrulina plasmática, se observa una correlación significativa inversa ( $r=-0,6$ ;  $P<0,001$ ). Esta correlación es similar si analizamos los grupos pronósticos por separado.



**Figura 37. Correlación entre el porcentaje calórico en forma de nutrición parenteral y la citrulina plasmática (estudio principal).**

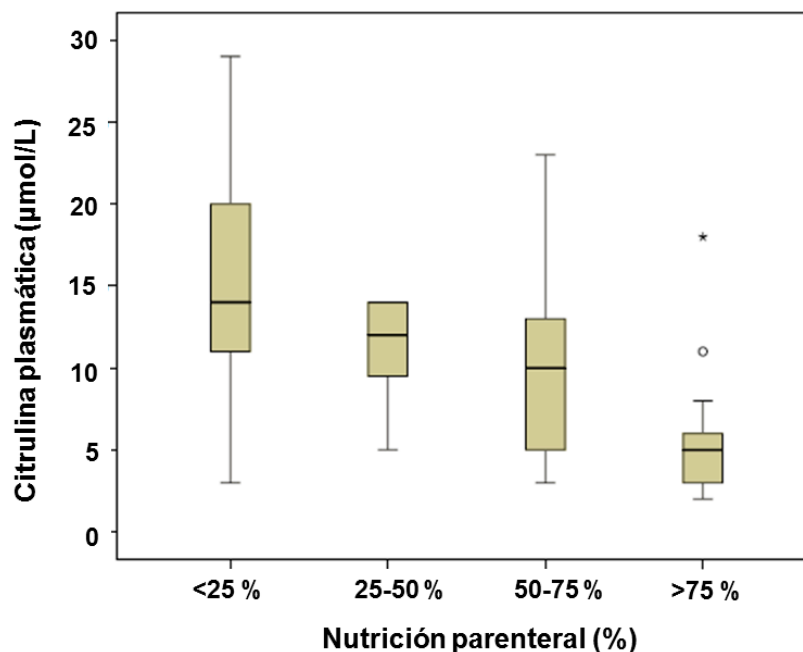


**Figura 38. Correlación entre el porcentaje calórico en forma de nutrición parenteral y la citrulina plasmática considerando grupo pronóstico (estudio principal).**

En la **Figura 39** se representa el valor de la citrulina en función del intervalo de % de NP que precisaban los paciente (<25%, 25-50%, 50-75% y >75%). Se observan diferencias significativas entre los cuatro grupos ( $P < 0,001$ ).

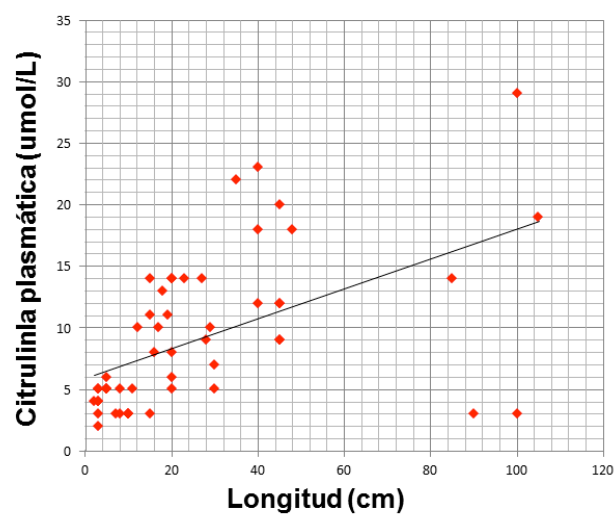


Únicamente en el grupo NP<25% la media de citrulina está en rango (15,44  $\mu\text{mol/L}$ ), aunque coincide con el límite inferior de la normalidad.

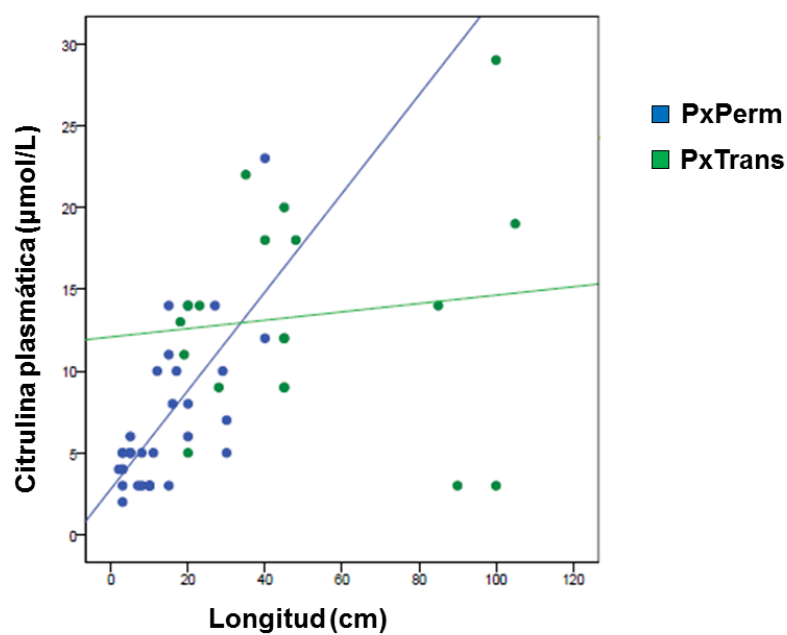


**Figura 39. Concentración de citrulina plasmática en función del porcentaje calórico de nutrición parenteral (estudio principal)**

El análisis de la correlación entre longitud del remanente intestinal y la citrulina plasmática es positivo de forma significativa en el conjunto de la muestra ( $r = 0,521$ ,  $P < 0,001$ ) y también si consideramos los grupos pronósticos por separado, aunque se observa que esta correlación es mayor en el grupo PxPerm.



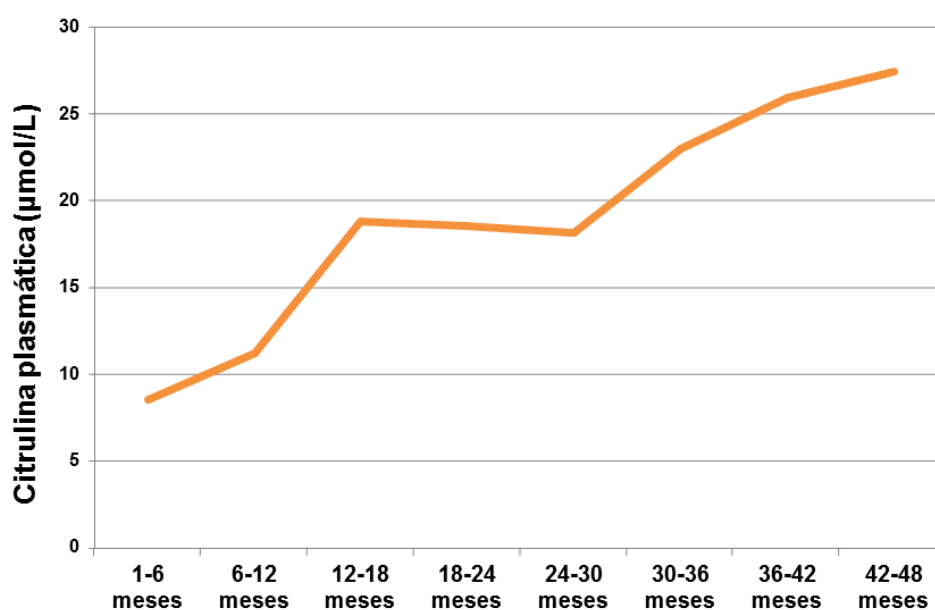
**Figura 40. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática (estudio principal).**



**Figura 41. Correlación entre la longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática en función del grupo pronóstico (estudio principal).**

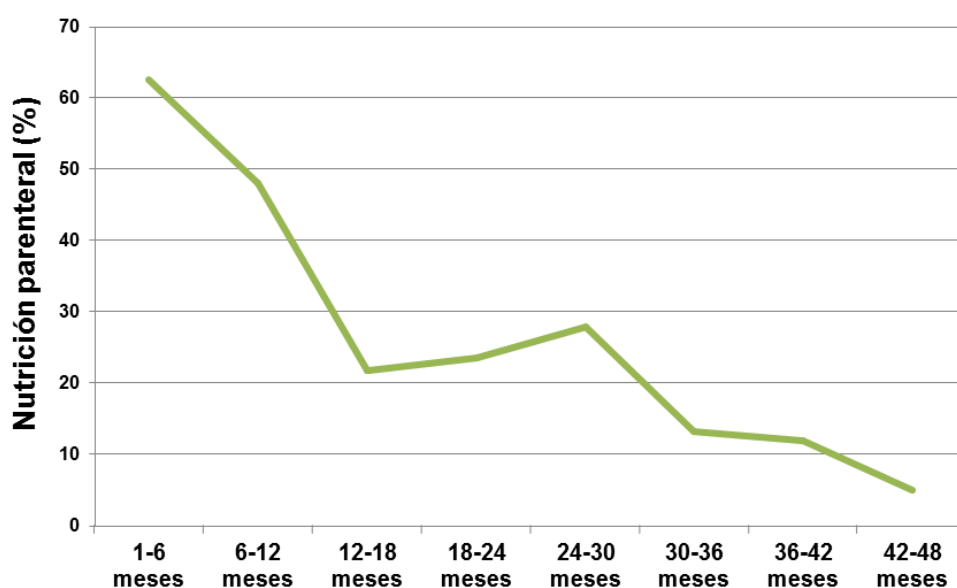
#### - **Determinación seriada de citrulina plasmática**

En 24 niños, casi la mitad de los pacientes del estudio, se realizó más de una determinación de citrulina plasmática, con un mínimo de dos y un máximo de 7 determinaciones por paciente. En este subgrupo de 24 pacientes se realizaron en total 63 determinaciones. El tiempo transcurrido desde que se establece el fracaso intestinal hasta que se realiza la determinación fue mínimo de un mes y máximo de 48 meses (4 años), aunque 43 determinaciones (el 68,2%) se realizaron en el primer año. El tiempo mínimo transcurrido entre las determinaciones fue de 3 meses. Al analizar la evolución del nivel de citrulina en el tiempo se han considerado las medidas realizadas en periodos de 6 meses desde el momento en el que se establece el FI (en total 8 periodos), de tal manera que si un mismo paciente tenía 2 determinaciones en un periodo de tiempo concreto se ha considerado la media. El número de pacientes con determinaciones en cada periodo ha sido: 16 pacientes entre 1-6 meses, 18 pacientes entre los 6-12 meses, 11 pacientes entre los 12-18 meses, 7 pacientes entre los 18-24 meses, 5 pacientes entre los 24-30 meses, 3 pacientes entre los 30-36 meses, 1 paciente entre los 36-42 meses y 2 pacientes entre los 42-48 meses. Se observa una pérdida de casos a medida que pasa el tiempo en relación a que algunos fallecen, otros se trasplantan y otros alcanzan la autonomía digestiva volviendo a su hospital de origen para seguimiento. En la **Figura 42** se representa la media del valor de citrulina de los pacientes en cada periodo temporal y se observa como hay una tendencia de aumento lineal significativo de su valor en el tiempo ( $P < 0,001$ ).



**Figura 42. Media del valor de la citrulina plasmática en el tiempo de adaptación intestinal**

Si analizamos el %NP que tienen los pacientes en el momento de las determinaciones, observamos una evolución inversa a lo que ocurre con el valor de la citrulina. El descenso en el tiempo de los requerimientos de nutrición parenteral se relaciona con el proceso de adaptación del intestino residual.



**Figura 43. Tendencia del %NP en el periodo de adaptación intestinal**

#### e. Evolución de los pacientes

Del total de pacientes valorados, 14 consiguieron la autonomía digestiva, 16 recibieron un trasplante intestinal, 7 fallecieron y 15 se mantenían dependientes de nutrición parenteral al final del seguimiento. Si evaluamos la evolución del fracaso intestinal en función del grupo pronóstico al que pertenecían los pacientes, se observa un predominio significativo de casos que acaban en éxitus o en trasplante en el grupo PxPerm, lo que supone que a su vez haya diferencias entre los grupos en cuanto al **tiempo de seguimiento** (media global 15 meses, media en el grupo PxPerm de 9 meses y en el grupo PxTrans de 18 meses).

**Tabla 13. Evolución de los pacientes por grupo pronóstico**

	<b>PxPerm N=33</b>	<b>PxTrans N=19</b>	<b>Total N=52</b>
<b>AUTONOMO</b>	3 (9,1%)	11 (57,9%)	14 (26,9%)
<b>TRASPLANTADO</b>	16 (48,5%)	0	16 (30,8%)
<b>EXITUS</b>	6 (18,2%)	1 (5,3%)	7 (13,5%)
<b>DEPENDIENTE DE NP</b>	8 (24,2%)	7 (36,8%)	15 (28,8%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		

Durante el periodo analizado, 14 pacientes alcanzaron la **autonomía** digestiva suspendiéndose definitivamente la nutrición parenteral, 6 de ellos en los primeros 6 meses del periodo de adaptación. De ellos, tres pacientes pertenecían al grupo PxPerm y 11 pacientes al grupo PxTrans. En la **Tabla 14** se refleja la edad en la que consiguen dicha autonomía y el tiempo que precisaron desde que se produce el fracaso intestinal, sin observar diferencias entre los grupos pronósticos.

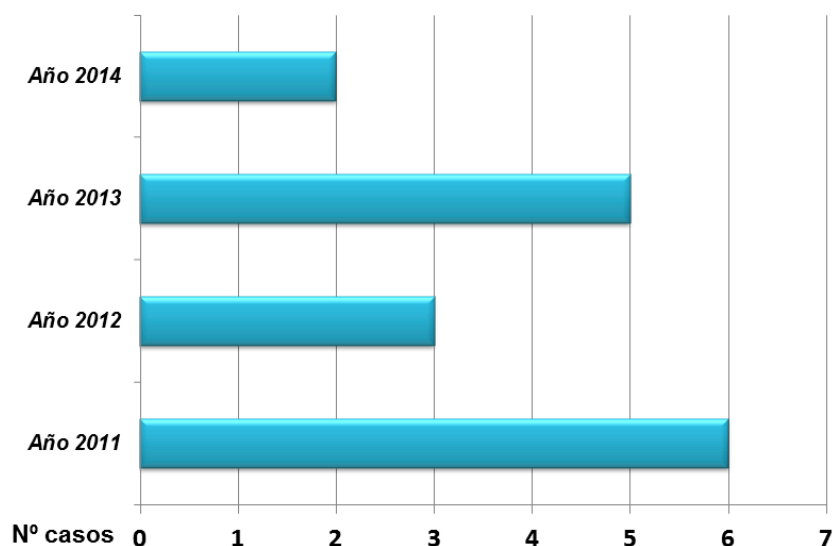
**Tabla 14. Datos referentes a la edad en la que se consigue la autonomía digestiva y el tiempo de adaptación**

	<b>PxPerm N=3</b>	<b>PxTrans N=11</b>	<b>Total N=14</b>
<b>Edad autónomo (meses)</b>			
-Media y DS	14,67 +/- 9,01	22,91 +/- 25,57	21,14 +/- 22,97
-Rango	6-24	3-78	3-78
-Mediana	14	8	11
<i>Signif. estadística</i>	<i>n.s.</i>		
<b>Time autónomo (meses)</b>			
-Media y DS	7,67 +/- 5,03	18,59 +/- 19,95	16,25 +/- 18,21
-Rango	3-13	2-56	2-56
-Mediana	7	8	7,5
<i>Signif. estadística</i>	<i>n.s.</i>		

De los 15 pacientes que se mantenían dependientes de nutrición parenteral al final del seguimiento, 7 presentaban un fracaso intestinal considerado permanente y habían sido valorados como posibles candidatos a trasplante intestinal, incluyéndose en lista de espera a 5 de ellos (cuatro del grupo PxPerm y uno del grupo PxTrans) y excluyéndose de lista a los otros 2, ambos del grupo PxPerm. La exclusión de lista estaba en relación con que ambos pacientes asociaban patologías extradigestivas de mal pronóstico, una cardiopatía congénita grave en un caso y una encefalopatía hipoxico-isquémica grave en el otro. La duración media del soporte nutricional parenteral al final del seguimiento fue de 26,12 meses (más de 2 años), con un mínimo de dos meses y un máximo de 93 meses (7 años y medio). No se han objetivado diferencias significativas de este último dato entre los dos grupos pronósticos.

Los 16 pacientes que recibieron un trasplante intestinal pertenecían al grupo PxPerm. De ellos, en 4 se trataba del segundo injerto y en dos del tercer injerto. El tipo de trasplante recibido fue en todos los casos multivisceral, excepto

en un pacientes que fue hepatointestinal). La distribución por año en la que se realizó el trasplante se detalla en la **Figura 44**.



**Figura 44. Número de trasplantes intestinales en cada año de estudio**

La edad de los pacientes en el momento del trasplante estaba entre 6 y 156 meses, con una media aproximada de 4,5 años de edad (56,1 +/- 44,8 meses). El tiempo transcurrido desde que se produjo el SIC hasta que obtuvieron el injerto fue 1,5 años de media (17,88 +/- 10,72 meses).

Los 7 pacientes que fallecieron durante el seguimiento habían sido valorados como candidatos para trasplante intestinal, 5 estaban en lista de trasplante en el momento del fallecimiento y dos se habían excluido de la lista por asociar encefalopatía grave que contraindicaba el trasplante. La mortalidad en lista de trasplante durante el seguimiento fue del 20%. La causa del fallecimiento fue la hepatopatía avanzada complicada en 6 pacientes y la sepsis asociada a catéter central en un paciente. Este último era el único que pertenecía al grupo PxTrans. La mediana de edad en el momento del fallecimiento fue de 11 meses. La mediana del tiempo transcurrido desde que se instaura el fracaso intestinal hasta el fallecimiento fue de 8 meses.

#### f. Análisis pronóstico del fracaso intestinal

Una vez finalizado el seguimiento se valoró el tipo real de fracaso intestinal que habían presentado los pacientes y se realizó una nueva clasificación “a posteriori”, según la cual 30 pacientes habían presentado un fracaso intestinal permanente (grupo PermFinal) y 14 pacientes un fracaso intestinal transitorio (grupo TransFinal). En 8 pacientes no fue posible definir con exactitud el tipo de fracaso intestinal, ya que el tiempo de seguimiento no había sido suficiente (grupo Dudoso).

Al analizar los factores pronósticos por separado en cada uno de los 3 tipos de fracaso intestinal finales (**Tabla 15**), observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la preservación de la VIC, la preservación del colon, el tipo de circuito anatómico y la calidad del remanente intestinal, no así respecto al grado de hepatopatía.

**Tabla 15. Datos referentes a los factores pronósticos en cada uno de los tipos de fracaso intestinal**

	<b>PermFinal N=30</b>	<b>Dudoso N=8</b>	<b>TransFinal N=14</b>
<b>Preservación VIC</b>			
-NO	26 (86,7%)	5 (62,5%)	5 (35,7%)
-SI	4 (13,3%)	3 (37,5%)	9 (64,3%)
<i>Signif. Estadística</i>	<i>P 0,003</i>		
<b>Preservación colon</b>			
-Completo	9 (30%)	6 (75%)	7 (50%)
-Resección parcial	8 (26,7%)	0	7 (50%)
-Preservación solo rectosigma	5 (16,7%)	2 (25%)	0
-Resección total	8 (26,75)	0	0
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,011</i>		



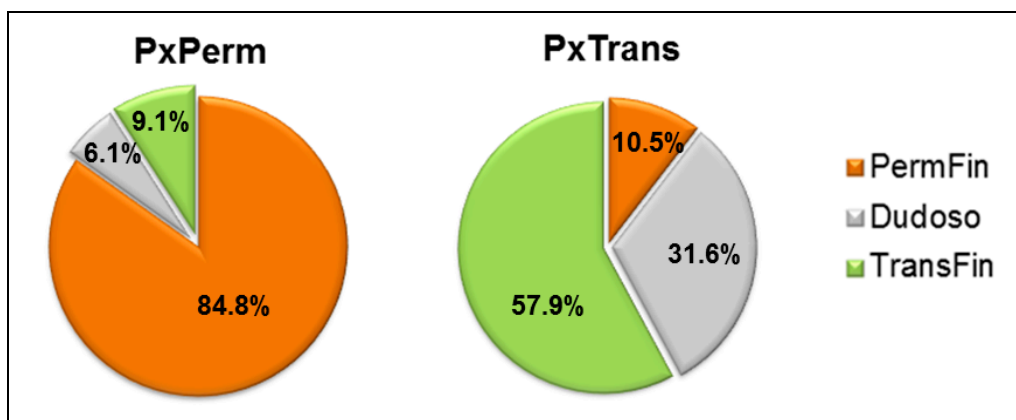
<b>Circuito anatómico</b>			
-Enterostomia	14 (46,7%)	2 (25%)	0
-Yeyunocólico	11 (36,7%)	4 (50%)	5 (35,7%)
-Yeyunoileocólico	5 (16,7%)	2 (25%)	9 (64,35)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,006</i>		
<b>Hepatopatía</b>			
-Ausencia	10 (33,3%)	4 (50%)	8 (57,1%)
-Precoz	5 (16,7%)	3 (37,5%)	4 (28,6%)
-Establecida	9 (30%)	1 (12,5%)	2 (14,3%)
-Tardía	6 (20%)	0	0
<i>Signif. estadística</i>	<i>n.s.</i>		
<b>Calidad remanente</b>			
-Buena	2 (6,7%)	2 (25%)	7 (50%)
-Intermedia	13 (43,3%)	5 (62,5%)	7 (50%)
-Mala	15 (50%)	1 (12,5%)	0
<i>Signif. estadística</i>	<i>P 0,01</i>		

La edad en la que se estableció el fracaso intestinal fue homogénea en los tres grupos. Respecto al factor longitud del remanente intestinal, hay diferencia entre los tres grupos ( $P < 0,001$ ), pero además las comparaciones entre grupos por pares muestra que hay diferencias entre los grupos “TransFinal” y “PermFinal” ( $P < 0,001$ ) y entre los grupos “PermFinal” y “Dudoso” ( $P 0,012$ ), pero no entre los grupos “TransFinal” con “Dudoso”. Al realizar el mismo análisis con el factor citrulina plasmática, también hay diferencias entre los tres grupos ( $P < 0,001$ ) y entre los grupos “TransFinal” y “PermFinal” ( $P < 0,001$ ), como sucede con el factor longitud, pero al contrario que en este si se observan diferencias entre los grupos “TransFinal” y “Dudoso” ( $P 0,044$ ), pero no entre los grupos “PermFinal” y “Dudoso”.

**Tabla 16. Datos relativos a los factores edad de establecerse el fracaso intestinal, longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática**

	<b>PermFinal N=30</b>	<b>Dudoso N=8</b>	<b>TransFinal N=14</b>
<b>Edad FI (meses)</b>			
-Media y DS	27 +/- 44,67	26,13 +/- 52,23	4,57 +/- 7,09
-Mediana	3,5	3,75	2
-Rango	0-160	0-151	0-27
<i>Signif. estadística</i>	<i>ns</i>		
<b>Longitud remanente (cm)</b>			
-Media y DS	13,23 +/- 11,8	38,75 +/- 24,16	49,93 +/- 32,811
-Rango	2-45	15-90	15-105
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		
<b>Citrulina plasmática (μmol/L)</b>			
-Media y DS	6,67 +/- 4,51	9,13 +/- 4,05	14,3 +/- 6,83
-Rango	2-23	3-14	3-29
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		

Si se analiza la capacidad de discriminación del tipo de fracaso intestinal según los factores pronósticos longitud y VIC, empleados en la clasificación “a priori” del tipo de FI, se observa que en el grupo de pacientes en los que se predecía un fracaso intestinal permanente (PxPerm) hay un 84,8% de pacientes que se habían clasificado adecuadamente, un 9,1% mal clasificados y un 6,1% dudosos. Por otro lado, en el grupo que se predecía un fracaso intestinal transitorio (PxTrans) había un 57,9% bien clasificados, un 10,5% mal clasificados y un 31,6% dudosos. Estos datos se reflejan en la **Figura 45**.



**Figura 45. Distribución del tipo de fracaso intestinal final según los grupos pronósticos considerados “a priori”.**

Ante este resultado impresiona que la asociación de los factores pronóstico longitud y VIC empleada en la clasificación PxPerm y PxTrans tiene una mejor capacidad de discriminar los pacientes que van a tener un FI permanente del resto. Si se emplean los criterios que definen ambos grupos para realizar un test de cribado de pacientes con FI permanente (**Tabla 17**), este test tendría una sensibilidad (S) de 93,3%, una especificidad (E) de 77,3%, un valor predictivo positivo (VPP) de 84,8% y un valor predictivo negativo (VPN) de 84,8%.

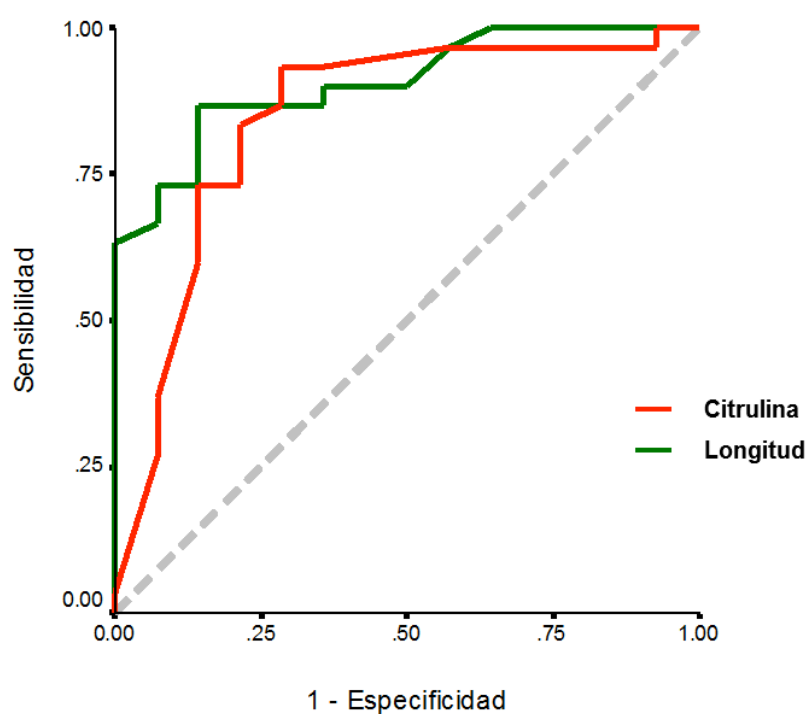
**Tabla 17. Tabla de contingencia para el diagnóstico de FI permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal y preservación de VIC**

	“ENFERMO” (PermFin)	“SANO” (TransFin)
PRUEBA <span style="color: blue;">+</span> (PxPerm)	28 casos	5 casos
PRUEBA <span style="color: blue;">-</span> (PxTrans)	2 casos	17 casos

- **Utilidad pronóstica de la determinación aislada de citrulina plasmática**

Para poder conocer si la determinación de una citrulina plasmática aislada aporta algún beneficio en la valoración pronóstica del fracaso intestinal secundario a SIC, se realiza un análisis comparativo con el factor pronóstico principal, que es la longitud del remanente intestinal, y posteriormente se busca la combinación de factores pronósticos más adecuada para dicho fin.

Mediante un modelo de regresión logística multinomial se demuestra que los factores longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática tienen un efecto independiente en la discriminación entre los tres grupos de fracaso intestinal final (transitorio, permanente y dudoso). Se evalúa la capacidad predictiva de fracaso intestinal permanente con estos dos factores pronósticos mediante un análisis del área bajo la curva (ABC) ROC que se muestra en la **Figura 46**. En el caso de la longitud el ABC es de 0,907 (*IC 95%: 0,822-0,992;  $P < 0,001$* ) y en el caso de la citrulina plasmática es de 0,845 (*IC 95%: 0,706-0,985;  $P < 0,001$* ). Los puntos de corte que se derivan de este análisis serían de 21,5 cm para la longitud y de 10,5  $\mu\text{mol/L}$  para la citrulina. En las **Tablas 18 y 19** se exponen los casos de cada uno de los grupos de fracaso intestinal final considerando el punto de corte de estos 2 factores pronósticos.



**Figura 46. Curva ROC de los factores longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática longitud que evalúa la capacidad predictiva de fracaso intestinal permanente**

**Tabla 18. Distribución de casos en función del punto de corte de longitud del remanente intestinal resultante del análisis del ABC ROC.**

LONGITUD	PermFinal N=30	Dudoso N=8	TransFinal N=14
≤21,5 cm (N=31)	26 (83,9%)	3 (9,7%)	2 (6,5%)
>21,5 cm (N=21)	4 (19%)	5 (23,8%)	12 (57,1%)
<i>Signif. estadística</i>	<i>P &lt; 0,001</i>		

**Tabla 19. Distribución de casos en función del punto de corte de citrulina plasmática resultante del análisis del ABC ROC.**

CITRULINA	PermFinal N=30	Dudoso N=8	TransFinal N=14
$\leq 10,5 \mu\text{mol/L}$ (N=27)	22 (81,5%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)
$> 10,5 \mu\text{mol/L}$ (N=25)	8 (32%)	5 (37,5%)	12 (48%)
<i>Signif. estadística</i>	$P < 0,001$		

Si realizamos un test de cribado de fracaso intestinal permanente utilizando estos 2 factores con sus respectivos puntos de corte (**Tabla 20**), dicho test tendría un VPP de 96% y una E del 95,5%, valores superiores a los obtenidos empleando los criterios iniciales combinados de longitud y VIC, aunque la S y el VPN serían menores (80% y 77,8% respectivamente).

**Tabla 20. Tabla de contingencia para el diagnóstico de fracaso intestinal permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal y citrulina plasmática**

	"ENFERMO" (PermFin)	"SANO" (TransFin)
PRUEBA + (long $\leq 21.5$ cm y cit $\leq 10.5 \mu\text{mol/L}$ )	24 casos	1 caso
PRUEBA - (long $> 21.5$ cm ó Cit $> 10.5 \mu\text{mol/L}$ )	6 casos	21 casos

Si realizamos un test de cribado similar, pero empleando citrulina plasmática junto a la clasificación PxPerm y PxTrans que combinaba los factores longitud y VIC (**Tabla 21**), también aumenta el VPP y la E (92,6% y 90,9% respectivamente), pero en menor medida que con la combinación longitud y citrulina, aunque con mejor S (83,3%).

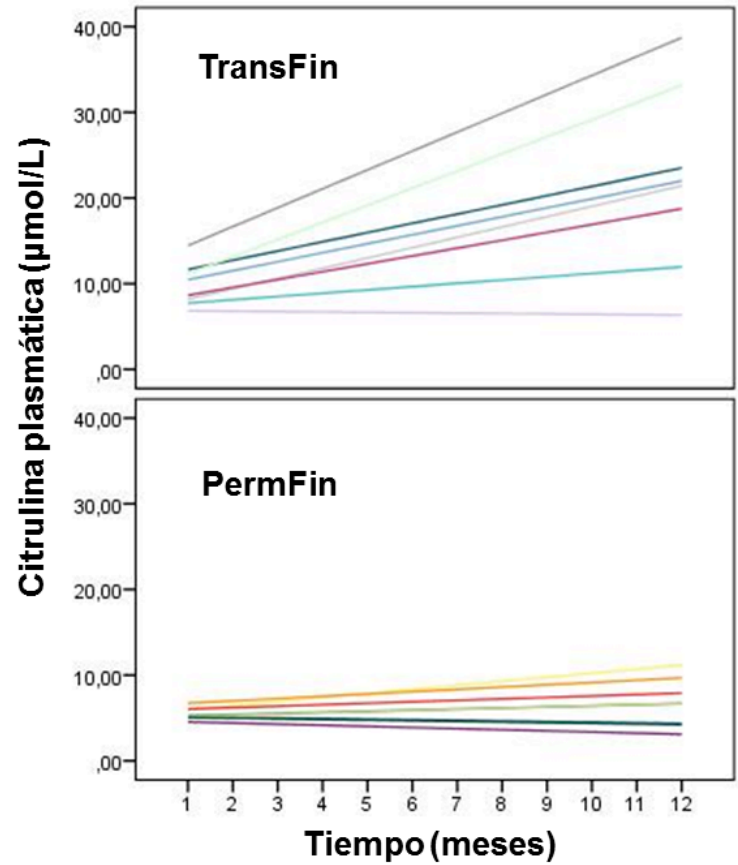
**Tabla 21. Tabla de contingencia para el diagnóstico de fracaso intestinal permanente considerando la asociación de factores pronóstico longitud del remanente intestinal, preservación de la VIC y citrulina plasmática**

	"ENFERMO" (PermFin)	"SANO" (TransFin)
PRUEBA + (PxPerm y cit $\leq 10.5 \mu\text{mol/L}$ )	25 casos	2 casos
PRUEBA - (PxTrans ó Cit $> 10.5 \mu\text{mol/L}$ )	5 casos	20 casos

**- Utilidad pronóstica de la determinación seriada de citrulina plasmática**

De los 24 pacientes en los que se han realizado determinaciones seriadas de citrulina, 18 de ellos tienen varias determinaciones que corresponden al primer año tras establecerse el remanente intestinal final, que es el periodo de tiempo que más interesa estudiar. En la **Figura 47** se representan los valores estimados de crecimiento lineal de cada uno de los pacientes que pertenecen al grupo PermFin y TransFin. Se ha empleado un modelo de análisis de regresión con efectos mixtos para controlar las medidas repetidas de cada sujeto. Se observa que los valores de citrulina en los pacientes del grupo PermFin se mantienen en todo momento por debajo de  $10,5 \mu\text{mol/L}$  y la evolución en el tiempo no aumenta significativamente o incluso disminuye, mientras que en todos los pacientes del grupo TransFin, excepto en un caso, hay un aumento del valor en el tiempo y se supera el valor de  $10,5 \mu\text{mol/L}$  ya desde el periodo de tiempo 3-6 meses. La pendiente de evolución de la citrulina en el tiempo es significativamente mayor en el grupo TransFin (*coeficiente de regresión 1,1*) si la comparamos con la del grupo PermFin (*coeficiente de regresión 0,11*). Por otro lado, en la mayoría de los pacientes del grupo TransFin se observa que si hacemos una primera determinación entre los 3-6 meses y la repetimos entre los 6-12 meses se produce un incremento de al

menos 3  $\mu\text{mol/L}$  si han pasado 3 meses entre las 2 determinaciones, y de al menos menos 6  $\mu\text{mol/L}$  si el tiempo entre las determinaciones ha sido de 6 meses.

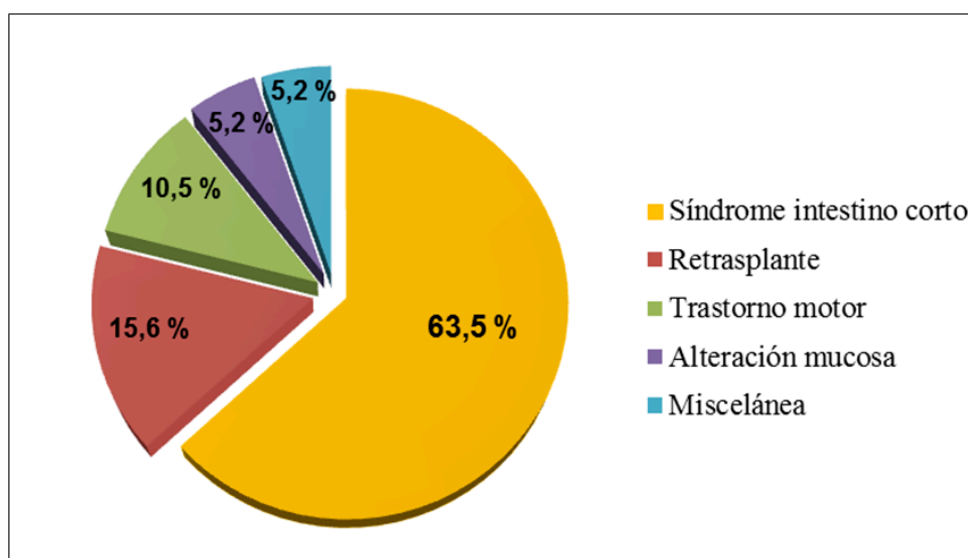


**Figura 47.** Representación de los valores estimados de crecimiento lineal de citrulina plasmática a lo largo del tiempo en cada paciente



### 4.3. SUBESTUDIO EN TRASPLANTADOS INTESTINALES

Durante el tiempo de estudio se realizan también determinaciones seriadas de citrulina a 19 pacientes que recibieron un trasplante intestinal a lo largo de su primer año postrasplante, 11 eran varones y 8 eran mujeres. Los 19 trasplantes se realizaron: 3 en el año 2010, 7 en el año 2011, 5 en el año 2012, 3 en el año 2013 y 1 en el año 2014. El tipo de trasplante que recibieron fue multivisceral en 16 pacientes, intestinal aislado en 2 pacientes y hepatointestinal en un paciente. El protocolo de inmunosupresión utilizado en los menores de 4 años (13 casos) incluyó tacrolimus oral, esteroides y basiliximab, mientras que en los mayores de 4 años o con retrasplante (6 casos) tacrolimus y alemtuzumab. La causa más frecuente del FI permanente por la que se precisó el trasplante fue el SIC en 15 casos: 3 NEC, dos atresias, dos gastrosquisis, tres vólvulos, uno por isquemia durante la resección de un tumor abdominal y tres por trasplantectomía tras rechazo del injerto. El resto de causas fueron: en dos pacientes trastornos motores (una enfermedad de Hirschsprung extensa y una pseudobstrucción intestinal crónica), en un paciente una patología con alteración de la mucosa intestinal (displasia epitelial intestinal) y, por último, en un paciente por causa multifactorial en el contexto de un síndrome de Martínez Frías.



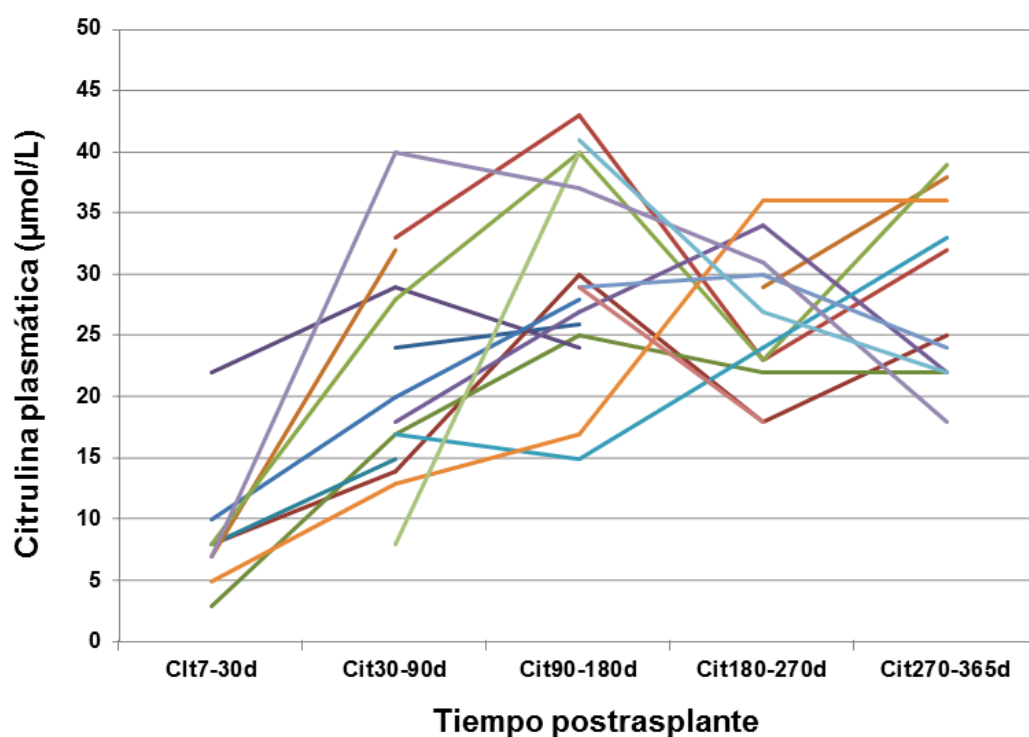
**Figura 48. Distribución de las causas del fracaso intestinal (subestudio en trasplantados intestinales)**

El momento de la instauración del FI fue en 11 pacientes (58%) durante la época neonatal. La edad en la que recibieron el trasplante fue en un tercio antes del año de edad (el más joven a los 6 meses), en un tercio entre el año y los 4 años de edad, y en el último tercio más allá de los 4 años de edad. La media de tiempo que se mantuvieron dependientes de NP antes de recibir el trasplante fue de 15 meses y medio, con un mínimo de un mes y un máximo de 2 años y medio.

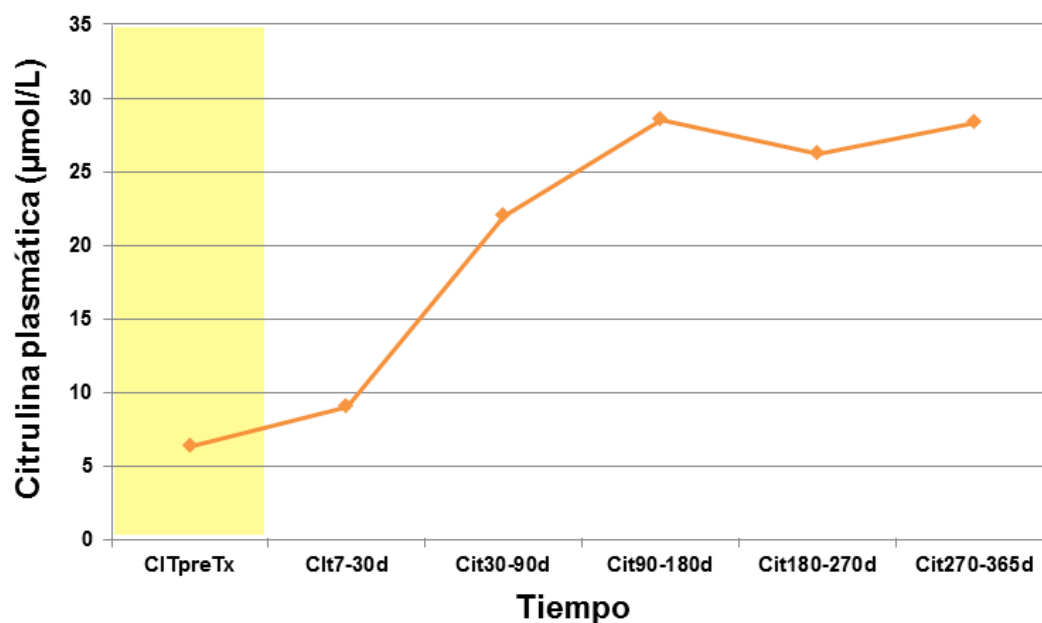
Se revisan los factores pronósticos de FI en los 15 pacientes con antecedentes de SIC. En primer lugar, la longitud del remanente intestinal fue de media 11,8 cm, y en 13 casos no superaba los 21,5 cm. Hubo 2 casos con un remanente de 40 cm que no preservaban la VIC. Por otro lado, en 12 pacientes se obtuvieron datos de citrulina plasmática pretrasplante con una media de 6,4  $\mu\text{mol/L}$ , siendo inferior a 10,5  $\mu\text{mol/L}$  en 10 pacientes. Los 2 pacientes con citrulina superior a 10,5  $\mu\text{mol/L}$  eran los mismos paciente cuya longitud superaba los 40 cm, en uno de ellos la indicación del trasplante se fundamentaba en que presentaba un daño hepático grave y en el otro en que el intestino remanente tras una transplantectomía parcial de un primer injerto estaba dañado y presentaba datos de rechazo crónico. Revisando otros factores pronósticos del SIC, observamos que 13 pacientes (86,6%) no conservaban la VIC, en 8 pacientes (53,3%) se había resecado prácticamente todo el colon o solo conservaban el rectosigma, 11 pacientes (78,5%) presentaban un intestino delgado remanente de mala calidad y 7 pacientes (46,6%) presentaban una hepatopatía moderada o grave previa al trasplante.

En la **Figura 49** se muestra el valor de la citrulina plasmática postrasplante de cada paciente. Se realizaron un total de 70 determinaciones de citrulina, de 11 pacientes entre los 7-30 días postrasplante, de 14 pacientes entre los 30-90 días, de 17 pacientes entre 90-180 días, de 12 pacientes entre 180-270 días y de 16 pacientes entre los 270-365 días. En la **Figura 50** se representa gráficamente la evolución de las medias de citrulina en el tiempo, incluyendo el periodo pretrasplante. Se observa que en el periodo pretrasplante y en el periodo 7-30 días

postrasplante el valor de la citrulina es inferior a 10,5  $\mu\text{mol/L}$ , aunque la media de los valores pretrasplante es inferior (6,4 y 9,1  $\mu\text{mol/L}$  respectivamente). Por otro hay una clara tendencia de que aumente la citrulina al pasar al periodo de 30-90 días postrasplante, la mayoría llegando a rango de normalidad entre 15 y 40  $\mu\text{mol/L}$ .



**Figura 49. Valor de citrulina plasmática en cada paciente en su primer año postrasplante intestinal**



**Figura 50. Evolución de la media de citrulina en el primer año postrasplante. Se incluyen también la media de los valores pretrasplante.**

Durante el seguimiento en 2 pacientes se realizaron determinaciones que coincidieron con episodios de insuficiencia renal moderada-grave secundaria a la medicación inmunosupresora y se repitieron tras corregirse la función renal. En ambos el primer valor superaba en 7 veces al segundo. Por otro lado, en 8 pacientes se produjeron eventos acompañados de signos clínicos que podían ser compatibles con disfunción del injerto y durante los cuales se pudo repetir la determinación de citrulina para poder compararla. En 3 de ellos se trató de una infección gastrointestinal grave, dos por rotavirus y uno por norovirus, y se evidenció un descenso de citrulina en más de 10 unidades. En un paciente se trató de una infección por virus herpes 6 y experimentó un descenso de citrulina también superior a 10 unidades. En un caso se produjo una enfermedad injerto contra huésped en el que hubo un descenso de 5 unidades. En 2 pacientes se trató de una complicación tumoral del trasplante, desarrollando ambos un linfoma que precisó trasplantectomía, sin evidenciarse cambios importantes en la citrulina plasmática. No hubo ningún caso de rechazo del injerto durante el cual se pudiera hacer estudio comparativo de citrulina previo y durante el evento, de hecho,

durante el tiempo de seguimiento solo hubo un paciente que presentó un rechazo agudo en la primera semana postrasplante con fatal desenlace, por lo que no se pudo incluir en el estudio.



## **5. DISCUSIÓN**





Este estudio se ha dividido en dos fases, una primera fase preliminar en la que se ha realizado un estudio transversal del nivel de citrulina plasmática en niños que estuvieran en seguimiento por fracaso intestinal secundario a SIC, independientemente de su situación evolutiva, y una segunda fase principal, en la que se han estudiado únicamente aquellos que en el momento de la inclusión eran dependientes de nutrición parenteral. En la primera fase de estudio se objetiva que el nivel de citrulina es diferente en cada una de las 4 situaciones evolutivas posibles con una tendencia ascendente según el orden que se describe a continuación: fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral que se prevé permanente, fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral que se prevé transitorio, fracaso intestinal que ya ha alcanzado la autonomía digestiva sin precisar trasplante intestinal o fracaso intestinal que ha precisado trasplante intestinal para ser autónomo. Además se objetiva correlación entre citrulinemia y longitud del remanente intestinal, y entre citrulinemia y porcentaje de aporte calórico por vía parenteral. Estos resultados motivaron la segunda fase de estudio con el objetivo de determinar si la citrulina plasmática pudiera tener un valor pronóstico en pacientes con intestino corto que están en su periodo de adaptación, lo que sería útil a la hora de plantear una estrategia terapéutica.

## **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS**

Al analizar las características de la muestra que compone el estudio principal, que en total eran 52 niños (28 varones y 24 mujeres), tenemos que considerar que han sido reclutados en el centro de referencia nacional para pacientes pediátricos con fracaso intestinal. Como se ha comentado previamente, el Hospital Infantil La Paz es el único hospital en España que consta de una Unidad de Rehabilitación Intestinal infantil acreditada que oferta el trasplante intestinal como opción terapéutica en los casos de fracaso intestinal permanente. Es por ello que la gran mayoría de pacientes reclutados (el 84,6%) no son inicialmente valorados en este centro, sino que han sido remitidos desde otros hospitales, incluyendo los ubicados en otras comunidades autónomas (sobre todo de Andalucía por ser la de mayor población). Además un 13,3% de pacientes no

son de nacionalidad española sino que pertenecen a los países de los que España recibe mayor flujo de inmigración extranjera, como son los países latinoamericanos por la similitud del idioma y los países del norte de África por su cercanía geográfica.

El fracaso intestinal de estos pacientes se produce en el contexto de un síndrome de intestino corto, que es la causa más frecuente de fracaso intestinal y dependencia de nutrición parenteral en niños (7). La patología neonatal es la más prevalente en los niños con intestino corto (8) y en la muestra de estudio afectaba al 73%. Dentro de estas patologías la etiología más frecuente de intestino corto fue la enterocolitis necrotizante (NEC), seguida del vólvulo, generalmente relacionado con malrotación intestinal. La NEC es una enfermedad propia de niños prematuros y, de hecho, en el 53,8% de los pacientes de la muestra la edad gestacional era inferior a 37 semanas (46,2% prematuros moderados, 32,7% muy prematuros y 21,2% prematuros extremos). La gastrosquisis es menos frecuente, pero es una causa de fracaso intestinal grave, prolongado y, con frecuencia, permanente. Estos datos coinciden con las frecuencias publicadas de series pediátricas. En el trabajo de Koffeman y col.(9) en el que se realiza una amplia revisión analizando 19 series de niños afectados de SIC, incluyendo un total de 871 pacientes, la distribución de etiologías ofrece resultados similares a los de nuestra serie, excepto por una frecuencia de atresia yeyuno-ileal ligeramente mayor (**Tabla 22**). Por otro lado hay que considerar que en nuestra serie, al ser el único centro en el que se realiza trasplante intestinal en niños, se incluye un porcentaje amplio de pacientes que habían precisado una trasplantectomía tras pérdida del injerto, lo que reduce la proporción relativa del resto de etiologías.

**Tabla 22. Tabla comparativa de etiologías en el síndrome de intestino corto.**

SERIES:	NEC	ATRESIA	VOLVULO	GASTROSQUISIS	RETRASPLANTE	OTROS
LA PAZ	23,1%	15,4%	19,2%	17,3%	13,4%	11,7%
KOFFEMAN	27%	23%	23%	14%	-	12%

Acorde a las principales etiologías del SIC, ha sido en los primeros meses de vida cuando se ha establecido el fracaso intestinal y se han realizado las intervenciones quirúrgicas de las que se derivó el remanente intestinal final (un 55,7% antes de los 3 meses y un 13,4% entre los 3 y 6 meses). La mayoría de pacientes se han reclutado durante los primeros 2 años de adaptación, el 50% antes del año, y en todos ellos se requería nutrición parenteral para su supervivencia en el momento de la inclusión en el estudio. El 11,5% precisaba todo el aporte calórico diario por vía parenteral y, del grupo de pacientes con alimentación mixta, hasta un 70% precisaba más de la mitad del aporte también por esta vía. En aquellos que toleraban alimentación enteral el 50% lo hacían de forma artificial (un 24% precisaban gastrostomía y un 26% sonda nasogástrica) y la mayoría requerían formulas especiales de alimentación hipercalóricas con proteínas modificadas para facilitar su digestión y absorción. A pesar de las estrategias nutricionales, un tercio de los pacientes no presentaban un estado nutricional adecuado al incluirse en el estudio.

En cuanto a la gravedad del intestino corto que presentaban los pacientes, valorado en función de la longitud del remanente intestinal como factor pronóstico considerado clásicamente como el más relevante (101, 102), el 73% presentaba una resección masiva  $< 40$  cm (un 90% si consideramos masiva longitud  $< 50$  cm). Esta alta proporción de niños con intestino corto grave está en clara relación con las características ya comentadas del centro en el que se hace el estudio. Aunque están descritas adaptaciones en niños con intestino remanente  $< 10$  cm, los límites de la adaptabilidad más aceptados son 15 cm de intestino delgado con colon y VIC o 40 cm de intestino delgado sin VIC (22). En nuestra muestra de 52 pacientes, 33 de ellos (63,4%) no alcanzaban esos límites de adaptabilidad, por lo que se catalogaron como grupo de probable fracaso intestinal

permanente (PxPerm), mientras que los 19 restantes (36,5%) que si los superaban se catalogaron como grupo de probable fracaso intestinal transitorio (PxTrans). Otros factores pronósticos del fracaso intestinal secundario a SIC, y que también se han valorado en los pacientes del estudio, son: el circuito anatómico intestinal tras las intervenciones quirúrgicas, la preservación de colon, la calidad del remanente intestinal y el grado de hepatopatía a la inclusión en el estudio. Respecto al circuito anatómico, como las resecciones peor toleradas son aquellas que afectan al íleon (13), los pacientes con yeyunostomías o anastomosis yeyunocólicas suelen tener peor pronóstico en comparación con los que presentan anastomosis yeyunoileocólicas. En el total de la muestra de estudio el circuito anatómico más frecuentes fue la anastomosis yeyunocólica (38,5%), aunque si lo analizamos por grupos pronósticos, en el PxTrans fue la yeyunoileocólica (52,6%) y en el grupo PxPerm hubo un alto porcentaje de enterostomizados (el 39,4%). La preservación del colon es un factor de buen pronóstico al relacionarse con una menor duración de la nutrición parenteral (15, 16). En la muestra de estudio más del 70% de casos preservaba el colon completo o una parte significativa, aunque había diferencias significativas si se analizaba la muestras por grupo pronóstico (en el grupo PxTrans lo preservaban el 95% de casos mientras que en el grupo PxPerm solo un 57,5%). La calidad del intestino residual, que está en relación con la enfermedad de base, condiciona la progresión en la alimentación y es un factor pronóstico muy relevante. Un intestino con alteraciones en su motilidad o que fistuliza a piel, independientemente de su longitud, no progresa al mismo ritmo que si no presentara estas complicaciones. Casi el 80% de los pacientes de la muestra no presentaban un intestino de buena calidad, probablemente porque los pacientes que se remiten suelen ser los más complejos. Coincide que en el grupo PxPerm este porcentaje asciende a más del 90% de los casos, mientras que en el PxTrans es del 56% de casos. Por último, el desarrollo de complicaciones hepáticas relacionadas con la nutrición parenteral prolongada y el fracaso intestinal en sí mismo, es el condicionante negativo que más influye en la supervivencia de pacientes con fracaso intestinal (68, 106). Por una parte, dificulta la probabilidad de adaptación y, por otra, aumenta el riesgo de complicaciones o contraindica la posibilidad de realizar enteroplastia o puesta en continuidad del

intestino con enterostomía en el caso de estar indicadas. Además, al ser un factor determinante en el estado nutricional y favorecer las hemorragias, empeora la probabilidad de supervivencia en caso de realizarse un trasplante intestinal. Casi el 60% de pacientes presentaban algún grado de hepatopatía en el momento de inclusión en el estudio, aunque en el grupo PxTrans solo un 37%. En el grupo PxPerm se evidenció en el 70% de casos, como era de esperar dada la gravedad del intestino corto que presentaban. En este mismo grupo el grado de hepatopatía en el 45,5% de casos era moderado o grave (hepatopatía establecida en el 27,3% y tardía en el 18,2%) y algo más del 30% presentaba colestasis (12,1% leve y 18,2% grave). En el grupo PxTrans no había ningún caso de hepatopatía tardía o que presentara colestasis.

En conclusión, la mayoría de los pacientes de la muestra eran lactantes que presentaban un intestino corto relacionado con patología neonatal, con un intestino residual escaso en longitud, que en muchos de ellos no preservaba el íleon o la válvula ileocecal, de regular o mala calidad funcional y con hepatopatía ya establecida en el momento de la inclusión en el estudio, por lo que en general se trata de una muestra de niños con fracaso intestinal de mal pronóstico.

## **5.2. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES Y UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA CITRULINA PLASMÁTICA EN EL SÍNDROME DE INTESTINO CORTO**

A pesar de que los factores comentados auguraban mal pronóstico y una alta probabilidad de fracaso intestinal permanente, 14 pacientes (27%) alcanzaron la autonomía digestiva durante el tiempo de seguimiento, 6 de ellos en los primeros 6 meses del periodo de adaptación. Como era de esperar, la mayoría de los que presentaron un fracaso intestinal transitorio pertenecían al grupo PxTrans. De los 38 pacientes restantes, 16 (30,7% del total de la muestra) recibieron un trasplante intestinal, 7 (13,4%) fallecieron y 15 (28,9%) seguían dependientes de nutrición parenteral al cerrar el estudio.

Todos los receptores de trasplante y todos los que fallecieron menos uno, pertenecían al grupo PxPerm. De los que se trasplantaron, en casi el 40% era un retrasplante, lo cual nuevamente está en relación con las características del centro. El hecho de que prácticamente todos recibieran un trasplante multivisceral se debe a que la indicación del tipo de trasplante en la mayoría vino determinada por la existencia de hepatopatía avanzada, lo que obliga a incluir el hígado en el injerto; además de que al presentar bajo peso se prefiere ese tipo de trasplante en vez del hepatointestinal por razones técnicas. La hepatopatía, como ya hemos indicado previamente, estaba ya presente en un alto porcentaje de casos en el momento de la inclusión en el estudio, pero además durante el prolongado tiempo en lista de espera fue empeorando o se desarrolló en algunos que previamente no la padecían. Los 7 niños que fallecieron habían sido valorados como candidatos para trasplante intestinal, 5 de ellos estaban en lista en el momento del fallecimiento y 2 se habían excluido porque habían desarrollado una encefalopatía grave que lo contraindicaba. La mortalidad en lista de trasplante durante el seguimiento fue del 20%, mientras que en otras series oscila entre el 30-50% para los trasplantes combinados de hígado e intestino y el 10% en los de intestino aislado (341-343). La causa del fallecimiento fue la hepatopatía avanzada complicada en todos los casos menos en uno que fue atribuible a una sepsis asociada a catéter central. Hay que considerar que la mitad de los que fallecieron lo hicieron en los primeros 8 meses de dependencia de nutrición parenteral y, aunque la media de tiempo en lista de espera en nuestro centro está en torno a los 9 meses, se remiten al centro cuando ya llevan varios meses con fracaso intestinal (en nuestra serie los pacientes que consiguieron el injerto lo hicieron de media a los 18 meses tras el SIC). La elevada mortalidad en lista está relacionada, por un lado, con la remisión tardía cuando el paciente ya ha desarrollado hepatopatía y, por otro, por la gran escasez de donantes pediátricos, acentuada en los últimos años por la disminución significativa de los fallecimientos por accidente de tráfico que no cubre la demanda de injertos infantiles (344). Esta situación se resuelve en trasplantes de otros órganos como hígado o riñón con los injertos de donante vivo, que en el caso del intestino está muy poco desarrollado y la experiencia descrita a nivel mundial se limita a unos pocos casos (345).

Respecto a los 15 pacientes que seguían dependientes de nutrición parenteral al final del estudio, 7 presentaban un fracaso intestinal permanente (5 estaban en lista de trasplante y en 2 se había contraindicado por asociar otras patologías graves) y en 8 aún el tiempo de seguimiento era insuficiente para saber si alcanzarían la autonomía digestiva. Por tanto, al cierre del estudio, había 14 pacientes con fracaso intestinal transitorio (TransFinal), 30 pacientes con fracaso intestinal permanente (PermFinal) y 8 pacientes sin poder ser catalogados con seguridad.

Al analizar los diferentes factores pronósticos según esta nueva clasificación final, se observó que había diferencias significativas entre los grupos. En el grupo PermFinal predominaban los pacientes con intestino corto extremo (todos < 45 cm, media 13,23 +/- 11,8 cm) de regular o mala calidad funcional, en los que no se había podido preservar el íleon, la válvula ileocecal o el colon. Además, el 50% de este grupo presentaba desde su inclusión en el estudio una hepatopatía establecida o tardía. El valor de la citrulina plasmática inicial, que ya resultaba por debajo de la normalidad en el conjunto de la muestra (media 9,27 +/- 6,2  $\mu\text{mol/L}$ ), también era significativamente diferente entre los grupos. Esta diferencia sobre todo se hacía patente al comparar los grupos PermFinal con el TransFinal, siendo la media prácticamente la mitad en el primero respecto al segundo (6,67 +/- 4,51  $\mu\text{mol/L}$  vs 14,93 +/- 6,83  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente). Ya se había obtenido un resultado similar en el estudio transversal preliminar en el que se analizaron 24 pacientes en los que se predecía un fracaso intestinal permanente y 13 en los que se predecía un fracaso intestinal transitorio (media de citrulina plasmática: 7,12 +/- 4,65  $\mu\text{mol/L}$  y 13,53 +/- 7,04  $\mu\text{mol/L}$  respectivamente). Al comparar nuestros resultados con los de la series pediátricas de Bailly-Botuha y col. (248) (publicada antes de que se iniciara nuestro estudio) y de Diamanti y col. (95) (publicada mientras se estaba realizando este estudio), observamos resultados similares (**Tabla 23**). Curiosamente, en el estudio realizado en adultos por Crenn y col. (231), tanto el valor medio del conjunto de pacientes con SIC como el que corresponde a los

grupos de pacientes con fracaso intestinal permanente y transitorio es aproximadamente el doble que en nuestros pacientes pediátricos (**Tabla 23**).

**Tabla 23. Tabla comparativa del valor de citrulina en series de pacientes con fracaso intestinal (FI) secundario a síndrome de intestino corto, en el total de la muestra (CIT SIC) y según presenten un FI permanente o transitorio.**

SERIES:	CIT SIC	CIT FI PERMANENTE	CIT FI TRANSITORIO
<b>LA PAZ</b> (n=52 niños)	9,27 +/- 6,2 $\mu$ mol/L	6,67 +/-4,51 $\mu$ mol/L	14,93 +/- 6,83 $\mu$ mol/L
<b>BAILLY-BOTUHA</b> (n=31 niños)	11,6 +/- 8,6 $\mu$ mol/L	6,5 +/- 3 $\mu$ mol/L	15,8 +/- 11,5 $\mu$ mol/L
<b>DIAMANTI</b> (n=28 niños)	No referido	6,1 +/- 2,4 $\mu$ mol/L	20,4 +/- 13,9 $\mu$ mol/L
<b>CRENN</b> (n=57 adultos)	20 +/- 13 $\mu$ mol/L	13 +/- 7 $\mu$ mol/L	33 +/- 13 $\mu$ mol/L

Aunque la longitud del remanente intestinal postduodenal se ha considerado el factor pronóstico más relevante de fracaso intestinal al ser un indicador predictivo de tolerancia enteral (79, 110), en ocasiones no es posible realizar su determinación precisa en niños. Esta situación se produce sobre todo en los casos en los que, a causa de la patología de base, la mucosa intestinal sufre una importante inflamación (como en la enterocolitis necrotizante) o presenta extensas adherencias (como en la gastrosquisis). En esos casos, el valor de la citrulina plasmática podría orientar al clínico, puesto que se ha demostrado que existe una correlación significativa con la longitud del remanente intestinal, con un coeficiente de correlación en rango 0,44 a 0,82 según las series (221, 227, 231, 235, 238, 248, 250). En el presente estudio también se ha observado dicha correlación lineal ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ), aunque la correlación resulta ser mayor en aquellos con menor longitud del remanente intestinal. Este dato podría estar en relación con que las series que han incluido pacientes con remanentes más largos la correlación parecía ser más de tipo hiperbólica en vez de lineal (237). Por otro lado, también se ha objetivado en este estudio una correlación inversa entre citrulinemia y el grado de dependencia de nutrición parenteral como indicador de gravedad del fracaso intestinal, dato coincidente con múltiples estudios (227, 231,

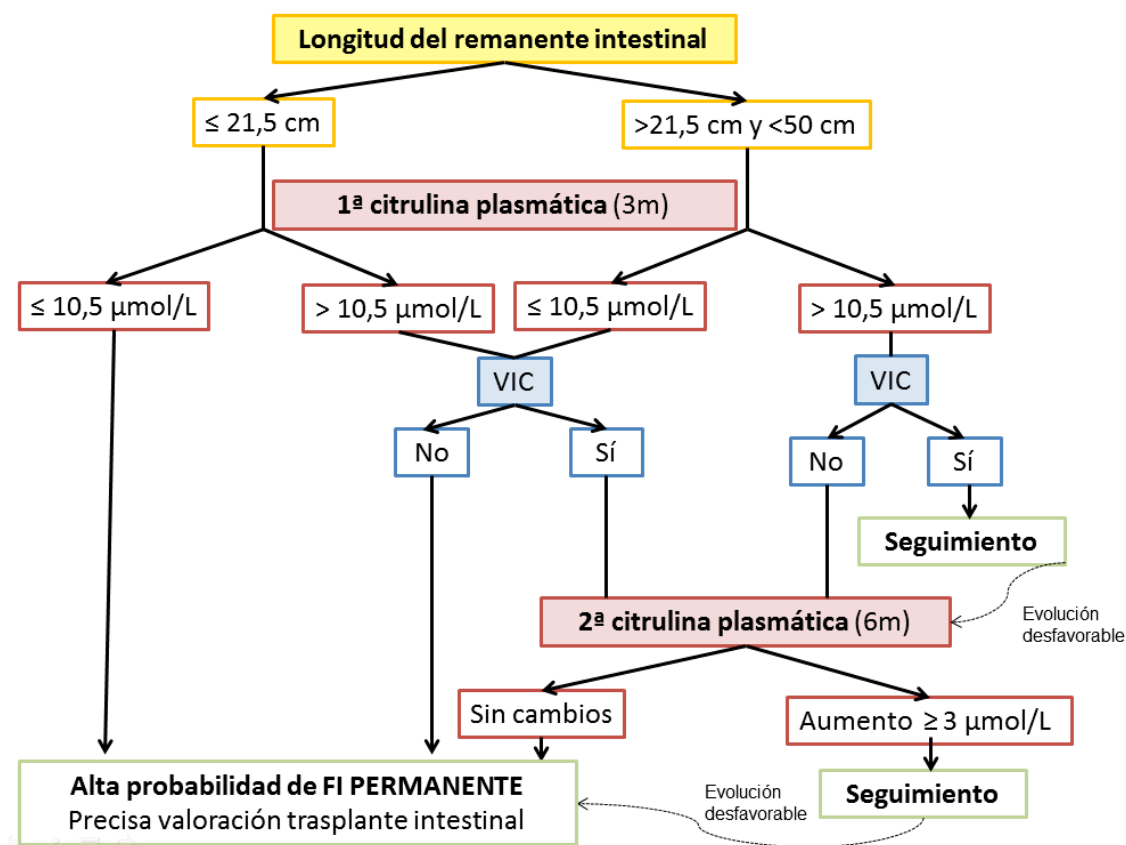


248). Además el valor de la citrulina parece no estar influenciado por el estado nutricional del paciente o el grado de hepatopatía según los distintos estudios publicados (231, 248), de hecho en el presente estudio se ha observado ausencia de correlación entre citrulinemia y cada uno de estos parámetros.

Al valorar la utilidad práctica de la determinación de citrulina plasmática en los pacientes con SIC que son remitidos a nuestra unidad, se consideró que sería interesante que sirviera para discriminar los pacientes con alta probabilidad de fracaso intestinal permanente. De esta manera ayudaría a que fueran remitidos de forma precoz desde los hospitales de origen para valorar su inclusión en lista de trasplante intestinal y, en caso de que finalmente fuera necesario, llegarían en condiciones más favorables, mejorando así su pronóstico. En los estudios pediátricos publicados se concluye que niños con SIC extremo  $< 50$  cm y citrulina  $< 11\text{-}12$   $\mu\text{mol/L}$  es altamente probable que presenten un FI permanente (238, 240). En este estudio ha resultado que el test pronóstico que combinaba los factores longitud del remanente intestinal  $\leq 21,5$  cm y valor de citrulina al inicio del estudio  $\leq 10,5$   $\mu\text{mol/L}$  tenía un 83,3% de sensibilidad, un 95,5% de especificidad y un 96% de valor predictivo positivo para la detección de pacientes con FI permanente. Al evaluar, con el mismo fin, el test pronóstico empleado en la clasificación de los grupos PxTrans y PxPerm que consideraba los factores clásicos de longitud y preservación de la VIC, ha resultado tener una mayor sensibilidad (93,3%) pero una especificidad y un valor predictivo positivo más bajos (77,3% y 84,8% respectivamente). A nivel práctico sería más útil el test que incluyera el factor citrulina plasmática, puesto que lo que más interesa es un valor predictivo positivo alto, lo que se traduce en que si el resultado del test es positivo tiene una mayor probabilidad de que el paciente realmente padezca un FI permanente. Además, la determinación seriada de citrulina plasmática parece que pudiera ser útil en la valoración del tipo de fracaso intestinal que presenta el paciente. En este estudio se ha observado una tendencia general ascendente a medida que se reduce el aporte de nutrición parenteral en el tiempo. Pero lo más relevante es que se objetiva una tendencia diferente en la evolución de la citrulina en los pacientes con FI permanente respecto a los pacientes con FI transitorio,

manteniéndose estable en los primeros y experimentando un incremento paulatino en los segundos. Este resultado es similar al encontrado en el estudio pediátrico de Bailly-Botuha y col. (248).

Considerando los resultados previamente descritos, junto al hecho de que nuestra muestra de estudio estaba mayoritariamente compuesta por pacientes con intestino corto extremo en los que se realiza una primera determinación de citrulina en los primeros meses de adaptación intestinal, se propone un árbol de decisión que ayude a la hora de considerar si un paciente debe ser remitido para valoración como candidato a trasplante intestinal de forma precoz. Este árbol de decisión (**Figura 51**) consideraría una valoración inicial de los factores pronósticos clásicos de fracaso intestinal (longitud del remanente intestinal y preservación de la VIC), una primera determinación de citrulina plasmática a los 3 meses de dependencia de nutrición parenteral y, en algunos casos, una segunda determinación de citrulina con un mínimo de 3 meses de diferencia respecto a la determinación previa.



**Figura 51. Árbol de decisión propuesto para considerar los casos de niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto que pudieran precisar una valoración precoz de trasplante intestinal**

Este estudio tiene algunas limitaciones que habría que tener en cuenta. En primer lugar, el síndrome de intestino corto en niños es una entidad poco prevalente, por lo que es difícil reclutar pacientes para conseguir un tamaño muestral grande. De hecho, en el momento de plantear esta tesis, el conjunto de niños estudiados considerando los diferentes estudios publicados no superaba los 100 (237, 248, 250, 346) y la serie de mayor volumen tenía 31 niños (248). Nuestra serie pediátrica con 52 niños es la más extensa hasta el momento y tiene un número similar de casos que el de Crenn y col. (57 pacientes), que es el más extenso realizado en adultos (231). Por otro lado, el tiempo de seguimiento no ha sido suficiente en todos los casos para poder concluir si el fracaso intestinal era permanente o transitorio. Hay que considerar que el tiempo de adaptación intestinal, que en adultos se considera máximo de 2 años (23), en niños es más

impredecible y puede superar los 3 años (7, 24), de hecho en nuestra muestra hubo algún paciente que alcanzó la autonomía digestiva superados los 4 años. Por otro lado, el tiempo de inclusión en el estudio ha sido heterogéneo y se han perdido varias determinaciones seriadas inicialmente programadas, lo cual estaba en relación con que la mayoría de pacientes pertenecían a otras comunidades autónomas y estaban en seguimiento conjunto por su hospital de origen, a donde acudían si presentaban procesos intercurrentes o complicaciones que precisaran atención urgente. En conclusión, para poder confirmar la utilidad pronóstica de la citrulina plasmática en niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto sería conveniente realizar más estudios prospectivos de larga duración, que incluyeran un grupo de pacientes más homogéneo y, a poder ser, multicéntricos.

### **5.3. DETERMINACIÓN DE CITRULINA PLASMÁTICA DURANTE EL PRIMER AÑO POSTRANSPLANTE INTESTINAL**

Durante el estudio principal en pacientes con síndrome de intestino corto se planteó la posibilidad de que la citrulina plasmática pudiera ayudar en aquellos que recibían un trasplante intestinal a monitorizar la funcionalidad del injerto y a detectar de forma precoz los casos en los que se produjera rechazo agudo. Por ello se realizaron determinaciones seriadas durante el primer año tras recibir el injerto a 15 pacientes con antecedentes de intestino corto (12 formaban parte del estudio principal previamente comentado) y a 4 con antecedente de fracaso intestinal irreversible por otras causas. Finalmente se obtuvo una muestra de 19 trasplantados, en la que la indicación más frecuente de trasplante fue el síndrome de intestino corto en un 63,5%, seguido del retrasplante en un 15,6% y de trastornos de motilidad en un 10,5%. Si comparamos estos datos con los del Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante Intestinal 2013 (63%, 8% y 18% respectivamente) se observa concordancia en la proporción de síndrome de intestino corto, aunque en nuestra muestra hubo más casos de retrasplante que de

trastornos de motilidad. El tipo de trasplante predominante fue el multivisceral por las razones que ya se comentaron en el anterior apartado. El tiempo medio en el que se mantuvieron con nutrición parenteral previo al trasplante fue de 15,5 meses, tiempo muy prolongado, por lo que la gran mayoría ya presentaba hepatopatía en el momento del trasplante, que en la mitad de los casos ya era moderada o grave.

Los casos con antecedente de síndrome de intestino corto habían tenido varios de los factores de mal pronóstico de fracaso intestinal que se han comentado con anterioridad, además de la hepatopatía. Todos los pacientes presentaban intestino corto extremo y en el 70% de los casos la longitud del remanente intestinal no supera los 21,5 cm. En 10 de los 12 casos en los que se disponía de citrulina pretrasplante su valor era inferior a 10,5  $\mu\text{mol/L}$  y en uno de los 2 casos en los que se superaba este valor la indicación del trasplante estaba fundamentada básicamente en el daño hepático y no en la funcionalidad del intestino remanente. El 86,6% no preservaba la VIC y el 53,3% no preservaba la mayor parte del colon. Además en el 78,5% el intestino remanente era de mala calidad funcional.

Tras evaluar los valores de citrulina plasmática durante ese primer año postrasplante se evidencia una tendencia general en el tiempo. Las determinaciones realizadas antes del primer mes postrasplante se mantuvieron por debajo del valor 10,5  $\mu\text{mol/L}$ , al igual que lo hacían las determinaciones pretrasplante. Entre el mes y los 3 meses en todos los casos se experimenta un ascenso que supera los 15  $\mu\text{mol/L}$ , es decir, entraba en rango de normalidad. A partir de los 3 meses hasta el año fluctúa según los casos, pero la mayoría se mantiene en valores normales altos entre 23 y 40  $\mu\text{mol/L}$ . En el estudio preliminar que incluía un grupo de trasplantados estables y autónomos en los que se determinaba la citrulina después del primer año postrasplante estaba en rango 23-57  $\mu\text{mol/L}$ , con una media de 34,35  $\mu\text{mol/L}$ . La progresión de citrulina descrita en este primer año postrasplante intestinal se asemeja a la que se ha evidenciado en otros estudios (253, 254, 255).

A pesar de que se han intentado realizar determinaciones de citrulina coincidiendo con eventos en los que se produjera clínica de disfunción del injerto, solo se ha podido llevar a cabo en unas pocas ocasiones. El hecho de que la mayoría de los pacientes procedieran de otras comunidades autónomas y por tanto acudieran inicialmente a sus hospitales de origen en caso de clínica sospechosa de complicación del trasplante, ha dificultado enormemente que se pudieran realizar más determinaciones. Por otro lado, en el único caso en el que se produjo un rechazo agudo y que fue valorado desde el principio en nuestro centro, la situación de gravedad que se acompañó con alteraciones hidroelectrolíticas y disfunción multiorgánica no hicieron posible que se pudiera realizar una determinación fiable, además de que el desenlace fue mortal. Según los últimos estudios publicados impresiona que en situaciones de enteritis infecciosa grave, EICH o enfermedad linfoproliferativa postrasplante, la citrulina experimenta un descenso importante similar al que se produce en situaciones de rechazo agudo (257 y 258). En nuestra muestra se evidenció descenso significativo en los casos de enteritis infecciosa y EICH, pero no así en los que desarrollaron un linfoma. No hubo ningún caso en el que se consiguiera un valor de citrulina plasmática coincidiendo con rechazo agudo. En los casos de disfunción renal claramente la citrulina experimentó un ascenso importante, como indica la literatura (228).

La conclusión de este subestudio, a pesar de sus limitaciones por tamaño muestral y por los escasos eventos de disfunción intestinal que se han podido valorar, ha sido que la medición seriada de citrulina plasmática durante el primer año postrasplante intestinal podría servir de marcador de viabilidad del injerto, pero es difícil que pueda ser útil en casos de disfunción para discernir si se trata de un rechazo agudo u otra complicación que requiera distinto manejo.

## **6. CONCLUSIONES**





A continuación se enumeran las conclusiones que se han derivado de este estudio:

1. Los niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto tienen un valor de citrulina plasmática inferior al normal durante el proceso de adaptación intestinal, sobre todo aquellos en los que se prevé que no alcanzarán la autonomía digestiva.
2. La citrulina plasmática es un biomarcador de intestino residual funcionante en niños con síndrome de intestino corto que se correlaciona con la longitud del remanente intestinal.
3. La citrulina plasmática también se correlaciona con el grado de dependencia de nutrición parenteral y, por tanto, es un indicador de gravedad del fracaso intestinal. A lo largo del periodo de adaptación se produce un incremento de citrulina plasmática a medida que se reduce el porcentaje de nutrición parenteral que precisa el paciente.
4. No existe correlación entre la citrulinemia y el grado de malnutrición o hepatopatía que presenta el paciente en el momento de la determinación.
5. La determinación aislada en los primeros meses del proceso de adaptación tiene valor pronóstico en el tipo de fracaso intestinal que presentará el paciente. La evolución de la determinación seriada durante el proceso de adaptación difiere en los pacientes que presentan un fracaso intestinal permanente, en los que se mantiene estable, respecto a los que presenta un fracaso intestinal transitorio, en los que experimenta un ascenso progresivo.
6. En los niños con intestino corto extremo, sobre todo si no preservan la válvula ileocecal, en los que el valor de citrulina plasmática en los primeros meses tras establecerse el fracaso intestinal es  $\leq 10,5 \mu\text{mol/L}$ , se

aconseja la valoración como candidato a trasplante intestinal de forma precoz.

7. La citrulina plasmática permite monitorizar la viabilidad del injerto en los pacientes con trasplante intestinal en el primer año postrasplante, pero no es útil para la detección precoz de rechazo agudo

La conclusión general de este estudio es que la determinación aislada y seriada de citrulina plasmática sirve de biomarcador de función intestinal con utilidad práctica en el manejo de los niños con fracaso intestinal secundario a síndrome de intestino corto, por su simplicidad metodológica y su potencial como marcador pronóstico de adaptación del intestino remanente.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6-10.
2. Nightingale JM. The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(3):703-10.
3. Page AL, Hustache S, Luquero FJ, Djibo A, Manzo ML, Grais RF. Health care seeking behavior for diarrhea in children under 5 in rural Niger: results of a cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2011;11:389.
4. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal Failure in Children: The European View. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):118-26.
5. Wales PW, Christison-Lagay ER. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19(1):3-9.
6. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McCarthy M, Martin C, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr*. 2010;157(2):203-208.
7. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):250-69.
8. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1): S33-6.
9. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(6):879-93.
10. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(3):304-13.

11. Longshore SW, Wakeman D, McMellen M, Warner BW. Bowel resection induced intestinal adaptation: progress from bench to bedside. *Minerva Pediatr.* 2009;61(3):239-51.
12. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol.* 2001;7(6):741-51.
13. Thompson JS, Ferguson DC. Effect of the distal remnant on ileal adaptation. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(4):430-4.
14. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Brown ML, Haddad AC, et al. Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. *Gastroenterology.* 1992;103(3):794-9.
15. Phillips SF, Giller J. The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. *J Lab Clin Med.* 1973;81(5):733-46.
16. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):222-31.
17. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1986;31(7):718-23.
18. Althausen TL, Doig RK, Uyeyama K, Weiden S. Digestion and absorption after massive resection of the small intestine. II. Recovery of the absorptive function as shown by intestinal absorption tests in two patients and a consideration of compensatory mechanisms. *Gastroenterology.* 1950;16(1):126-39.
19. Williamson RC. Intestinal adaptation: factors that influence morphology. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1982;74:21-9.
20. Sacks AI, Warwick GJ, Barnard JA. Early proliferative events following intestinal resection in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21(2):158-64.

21. Vanderhoof JA, Park JH, Herrington MK, Adrian TE. Effects of dietary menhaden oil on mucosal adaptation after small bowel resection in rats. *Gastroenterology*. 1994;106(1):94-9.
22. Kurkchubasche AG, Rowe MI, Smith SD. Adaptation in short-bowel syndrome: reassessing old limits. *J Pediatr Surg*. 1993;28:1069-71.
23. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1999;117:1043-50.
24. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1823-32.
25. Doldi SB. Intestinal adaptation following jejunio-ileal bypass. *Clin Nutr*. 1991;10(3):138-45.
26. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(29):4614-27.
27. Wilmore DW. Growth factors and nutrients in the short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(5):S117-20.
28. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124:1111-34.
29. Ziegler TR, Mantell MP, Chow JC, Rombeau JL, Smith RJ. Gut adaptation and the insulin-like growth factor system: regulation by glutamine and IGF-I administration. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):G866-75.
30. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology*. 2001;120(4):806-15.
31. Jeppesen PB. Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome. *J Nutr*. 2003;133(11):3721-4.

32. Sham J, Martin G, Meddings JB, Sigalet DL. Epidermal growth factor improves nutritional outcome in a rat model of short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2002;37(5):765-9.
33. Spencer AU, Kovacevich D, McKinney-Barnett M, Hair D, Canham J, Maksym C, et al. Pediatric short-bowel syndrome: the cost of comprehensive care. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1552-9.
34. Olieman JF, Poley MJ, Gischler SJ, Penning C, Escher JC, van den Hoonaard TL, et al. Interdisciplinary management of infantile short bowel syndrome: resource consumption, growth, and nutrition. *J Pediatr Surg.* 2010;45:490-8.
35. Goulet O, Ricour C. The short bowel syndrome. In: Buts JP, Sokal EM, eds. *Management of digestive and liver disorders in infants and children.* Amsterdam, Elsevier, 1993:307-18.
36. Vinnars E, Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(3):225-31.
37. Jensen AR, Goldin AB, Koopmeiners JS, Stevens J, Waldhausen JH, Kim SS. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2009;44:183-9.
38. de Meijer VE, Le HD, Meisel JA, Gura KM, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy prevents essential fatty acid deficiency in parenteral nutrition-dependent patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):212-8.
39. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15(3):334-40.
40. Vanderhoof JA, Young RJ. Enteral and parenteral nutrition in the care of patients with short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:997-1015.



41. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut*. 2002;51(5):748-54.
42. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr*. 2001; 139(1): 27-33.
43. Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(2):123-8.
44. Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, et al. Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(3):420-6.
45. Delehay-Zervas MC, Mertani H, Martini JF, Nihoul-Fekete C, Morel G, Postel-Vinay MC. Expression of the growth hormone receptor gene in human digestive tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1473-80.
46. Waitzberg DL, Cukier C, Mucerino DR, Logulo AF, Torrinhas RS, de Castro I. Small bowel adaptation with growth hormone and glutamine after massive resection of rat's small bowel. *Nutr Hosp*. 1999;14(2):81-90.
47. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg*. 1995;222(3):243-54.
48. Wu GH, Wu ZH, Wu ZG. Effects of bowel rehabilitation and combined trophic therapy on intestinal adaptation in short bowel patients. *World J Gastroenterol*. 2003;9(11):2601-4.
49. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, Oenning LV, Burton DD, Sebo TJ, et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 1997;113(4):1074-81.

50. Wales PW, Nasr A, de Silva N, Yamada J. Human growth hormone and glutamine for patients with short bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD006321.
51. Peretti N, Loras-Duclaux I, Kassai B, Restier-Miron L, Guimber D, Gottrand F, et al. Growth hormone to improve short bowel syndrome intestinal autonomy: a pediatric randomized open-label clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:723-31.
52. Goulet O, Dabbas-Tyan M, Talbotec C, Kapel N, Rosilio M, Souberbielle JC, et al. Effect of recombinant human growth hormone on intestinal absorption and body composition in children with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34:513-20.
53. Scolapio JS, McGreevy K, Tennyson GS, Burnett OL. Effect of glutamine in short-bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2001;20(4):319-23.
54. Li L, Irving M. The effectiveness of growth hormone, glutamine and a low-fat diet containing high-carbohydrate on the enhancement of the function of remnant intestine among patients with short bowel syndrome: a review of published trials. *Clin Nutr*. 2001;20:199-204.
55. Alpers DH. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology*. 2006;130:S106-16.
56. Sigalet DL, Lam V, Boctor D. The assessment, and glucagon-like peptide-2 modulation, of intestinal absorption and function. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19:44-9.
57. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:159-71.
58. Mouksassi MS, Marier JF, Cyran J, Vinks AA. Clinical trial simulations in pediatric patients using realistic covariates: application to teduglutide, a glucagon-

like peptide-2 analog in neonates and infants with short-bowel syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:667-71.

59. Nightingale J, Woodward JM, Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut.* 2006;55(4):1-12.

60. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology.* 1972;62(5):918-34.

61. Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut.* 1998;43(6):763-9.

62. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B, Gewirtz AT, Meddings JB, Gold BD, et al. The rate of blood stream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr.* 2010 ;156:941-7.

63. De la Cuerda Compés C, Bretón Lesmes I, Bonada Sanjaume A, Planas Vila M, NADYA-SENPE erdg. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clin Esp.* 2005;205:386-91.

64. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009;28(4):365-77.

65. Peden VH, Karpel JT. Total parenteral nutrition in premature infants. *J Pediatr.* 1972;81(1):137-44.

66. Beath S, Woodward J. Intestinal failure-associated liver disease. In: Langnas A, Goulet O, Quigley E, Tappenden K, editors. *Intestinal Failure:*

Diagnosis, Management and Transplantation. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. p. 191-200.

67. Diamanti A, Basso MS, Castro M, Di Ciommo V, Bracci F, Ferretti F, et al. Irreversible intestinal failure: prevalence and prognostic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(4):450-7.

68. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):256-61.

69. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006;130(2 Suppl 1):S70-7.

70. Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3):265-72.

71. Botha JF, Grant WJ, Torres C, Iverson AK, Sudan DL, Shaw BW, Jr., et al. Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease due to short bowel syndrome. *Liver Transpl.* 2006;12(7):1062-6.

72. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition--epidemiology. *Nutrition.* 1998;14:153-7.

73. Nightingale JM. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:907-29.

74. Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg.* 2000;35(7):1049-51.

75. Javid PJ, Collier S, Richardson D, Iglesias J, Gura K, Lo C, et al. The role of enteral nutrition in the reversal of parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infants. *J Pediatr Surg.* 2005;40(6):1015-8.

76. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplant*. 2002;6(1):37-42.
77. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V, Setchell KD, Squires R, Jr., Couser R, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr*. 2002;141(2):237-42.
78. Wolf A, Pohlandt F. Bacterial infection: the main cause of acute cholestasis in newborn infants receiving short-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(3):297-303.
79. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, Young RJ, Murray ND, Pinch LW, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 1997;131(3):356-61.
80. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S67-9.
81. Ballesteros M, Vidal A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp*. 2007;22(Supl.2):74-85.
82. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1) 11-20.
83. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S78-90.
84. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kaufman SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27(2):155-60.

85. Raphael BP, Nurko S, Jiang H, Hart K, Kamin DS, Jaksic T, et al. Cisapride improves enteral tolerance in pediatric short-bowel syndrome with dysmotility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:590-4.
86. Matarese LE, Seidner DL, Steiger E. The role of probiotics in gastrointestinal disease. *Nutr Clin Pract.* 2003;18:507-16.
87. Andres AM, Thompson J, Grant W, Botha J, Sunderman B, Antonson D, et al. Repeat surgical bowel lengthening with the STEP procedure. *Transplantation.* 2008;85(9):1294-9.
88. Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int.* 1996;49(1):1-8.
89. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(2):73-82.
90. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 2003;124(4):1105-10.
91. O'Brien DP, Nelson LA, Huang FS, Warner BW. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation. *Semin Pediatr Surg.* 2001;10(2):56-64.
92. Soden JS. Clinical assessment of the child with intestinal failure. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(1):10-9.
93. Sukhotnik I, Siplovich L, Shiloni E, Mor-Vaknin N, Harmon CM, Coran AG. Intestinal adaptation in short-bowel syndrome in infants and children: a collective review. *Pediatr Surg Int.* 2002;18(4):258-63.
94. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Reyen L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr.* 2004;145(2):157-63.

95. Diamanti A, Panetta F, Gandullia P, Morini F, Noto C, Torre G, et al. Plasma citrulline as marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2011.
96. Banerjee A, Warwicker P. Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJM*. 2002;95(1):37-40.
97. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):525-32.
98. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugerie L, Ngo Y, Malafosse M, et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1996;20(4):275-80.
99. Bryant J. Observations upon the growth and length of the human intestine. *Am J Med Sci*. 1924;167:499-520.
100. Fitz Simmons J, Chiin A, Shepard T. Normal length of the human gastrointestinal tract. *Pediatr Pathol*. 1988;8:633-41.
101. Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, Fourcade L, Colomb V, Sauvat F, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg*. 2005;15(2):95-101.
102. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg*. 1998;133(5):490-6; discussion 6-7.
103. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg*. 2005;242(3):403-9; discussion 9-12.
104. Goulet O, Revillon Y, Jan D, De Potter S, Colomb V, Sadoun E, et al. Which patients need small bowel transplantation for neonatal short bowel syndrome? *Transplant Proc*. 1992;24(3):1058-9.

105. Goulet O. Short bowel syndrome in pediatric patients. *Nutrition*. 1998;14(10):784-7.
106. Georgeson KE, Breaux CW, Jr. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 1992;27(3):344-8; discussion 8-50.
107. Weber TR, Keller MS. Adverse effects of liver dysfunction and portal hypertension on intestinal adaptation in short bowel syndrome in children. *Am J Surg*. 2002;184(6):582-6; discussion 6.
108. Wilmore DW. Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr*. 1972;80(1):88-95.
109. Gondolesi G, Rumb C, Fernández A, Mauriño E, Ruf A. Trasplante intestinal. Revisión y descripción de su evolución en Latinoamérica *Acta de Gastroenterología Latinoamericana*. 2009(39):63-80.
110. Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbe GO. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. *J Pediatr*. 1998;132(1): 80-4.
111. Mangus RS, O'Connor MG, Tector AJ, Lim JD, Vianna RM. Use of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index to follow liver fibrosis progression in infants with short gut. *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1266-73.
112. Abu-Elmagd K, Fung J, Reyes J, Rao A, Jain A, Mazariegos G, et al. Hepatic and intestinal transplantation at the University of Pittsburgh. *Clin Transpl*. 1998:263-86.
113. Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, Green M, Abu-Elmagd K, Furukawa H, et al. Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg*. 1998;33(2): 243-54.
114. Bueno J. Estrategias quirúrgicas en el intestino corto. *Nutr Hosp*. 2007;22:103-12.



115. Pertsemlidis D, Kark AE. Antiperistaltic segments for the treatment of short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(6):526-30.
116. Lloyd DA. Colonic interposition between the jejunum and ileum after massive small bowel resection in rats. *Prog Pediatr Surg.* 1978;12:51-106.
117. Brolin RE. Colon interposition for extreme short bowel syndrome: a case report. *Surgery.* 1986;100(3):576-80.
118. Garcia VF, Templeton JM, Eichelberger MR, Koop CE, Vinograd I. Colon interposition for the short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1981;16(6):994-5.
119. Stacchini A, DiDio LJ, Primo ML, Borelli V, Andretto R. Artificial sphincters as surgical treatment for experimental massive resection of small intestine. *Am J Surg.* 1982;143(6):721-6.
120. Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D. Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(3):310-4.
121. Waddell WR, Kern F, Jr., Halgrimson CG, Woodbury JJ. A simple jejunocolic "valve". For relief of rapid transit and the short bowel syndrome. *Arch Surg.* 1970;100(4):438-44.
122. Lopez Perez GA, Gaztambide Casellas J, Quadri Duque A. Intestinal recirculation in the management of experimental short bowel syndrome. *An Esp Pediatr.* 1975;8(3):243-8.
123. Poth EJ. Use of gastrointestinal reversal in surgical procedures. *Am J Surg.* 1969;118(6):893-9.
124. Mackby MJ, Richards V, Gilfillan RS, Floridia R. Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments: a preliminary study. *Am J Surg.* 1965;109:32-8.

125. Thompson JS, Langanas AN, Pinch LW, Kaufman S, Quigley EM, Vanderhoof JA. Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg.* 1995;222(4):600-5; discussion 5-7.
126. Jones BA, Hull MA, McGuire MM, Kim HB. Autologous intestinal reconstruction surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2010 ;19(1): 59-67.
127. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg.* 1980;15(2):145-51.
128. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. *J R Soc Med.* 1997;90(8):429-32.
129. Sudan D, Thompson J, Botha J, Grant W, Antonson D, Raynor S, et al. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg.* 2007;246(4):593-601; discussion -4.
130. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3): 425-9.
131. Jones BA, Hull MA, Potanos KM, Zurakowski D, Fitzgibbons SC, Ching YA, et al. Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study. *J Am Coll Surg.* 2013;216(3):438-46.
132. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. Homografts of the small bowel. *Surg Forum.* 1960;10:197-201.
133. Starzl TE, Kaupp HA. Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs. *Surg Forum.* 1960;11:28-30.
134. Starzl TE, Kaupp HA, Jr., Brock DR, Butz GW, Jr., Linman JW. Homotransplantation of multiple visceral organs. *Am J Surg.* 1962;103:219-29.

135. Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, et al. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*. 1967;62(4):721-41.
136. Pritchard TJ, Kirkman RL. Small bowel transplantation. *World J Surg*. 1985;9(6):860-7.
137. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2(8151):1033-6.
138. Wells CL. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc*. 1996;28(5):2653-6.
139. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Can intravenous feeding as the sole means of nutrition support growth in the. *Ann Surg*. 1969;169(6):974-84.
140. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, Jaffe R, Tzakis A, Hoffman AL, et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*. 1989;261(10):1449-57.
141. Grant D, Wall M, Mimeault R. Success small bowel-liver transplantation. *Lancet*. 1990;335:181-4.
142. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Pirsch JD, Belzer FO. Liver-intestinal transplantation: report of a case. *Transplant Proc*. 1992;24(3):1228-9.
143. McAlister V, Wall W, Ghent C, Zhong R, Duff J, Grant D. Successful small intestine transplantation. *Transplant Proc*. 1992;24(3):1236-7.
144. McAlister V, Grant D, Wall W, Roy A, Ghent C, Zhong R, et al. Immunosuppressive requirements for small bowel/liver transplantation. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1204-5.

145. Williams JW, Sankary HN, Foster PF, Loew JM, Goldman GM. Splanchnic transplantation. An approach to the infant dependent on parenteral nutrition who develops irreversible liver disease. *JAMA*. 1989;261(10):1458-62.
146. Abu-Elmagd K, Todo S, Tzakis A, Reyes J, Nour B, Furukawa H, et al. Three years clinical experience with intestinal transplantation. *J Am Coll Surg*. 1994;179(4):385-400.
147. Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Alessiani M, Casavilla A, Abu-Elmagd K, et al. The many faces of multivisceral transplantation. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;172(5):335-44.
148. Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS, Gondolessi GE, Schiano T, Kim-Schluger L, et al. Isolated intestinal transplantation: proof of clinical efficacy. *Transplantation*. 2003;76(4):636-40.
149. Intestinal Transplant Registry, disponible en [www.intestinaltransplant.org](http://www.intestinaltransplant.org).
150. Kato T, Tzakis A, Selvaggi G, Madariaga J. Surgical techniques used in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2004;9:207-13.
151. Sudan DL, Iyer KR, Deroover A, Chinnakotla S, Fox IJ, Jr., Shaw BW, Jr., et al. A new technique for combined liver/small intestinal transplantation. *Transplantation*. 2001;72(11):1846-8.
152. Gondolessi GE, Rodriguez-Davalos M, Soltys K, Florman S, Kaufman S, Fishbein T. End-to-end portocaval shunt for venous drainage of the native foregut in combined. *Pediatr Transplant*. 2006;10(1):98-100.
153. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg*. 2008;42:129-50.
154. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, et al. 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*. 2005;241(4):607-13.

155. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, Goulet OJ, Grant D, Langnas AN, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5(2): 80-7.
156. Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(2):S159-72.
157. Lopez-Santamaria M, Gamez M, Murcia J, Leal N, Hernandez F, Tovar J, et al. Intestinal transplantation in children: differences between isolated intestinal and composite grafts. *Transplant Proc*. 2005;37(9):4087-8.
158. López-Santamaría M, Hernández F. Trasplante intestinal. *An Pediatr Contin*. 2006;4(5):271-81.
159. Sudan D, Iyer K, Horslen S, Shaw B, Jr., Langnas A. Assessment of quality of life after pediatric intestinal transplantation by parents and pediatric recipients using the child health questionnaire. *Transplant Proc*. 2002;34(3):963-4.
160. Struijs MC, Sloots CE, Tibboel D, Ijzermans JN. The gap in referral criteria for pediatric intestinal transplantation. *Transplantation*. 2012;94(1):92-8.
161. Horslen SP. Optimal management of the post-intestinal transplant patient. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S163-9.
162. Flynn B, Park BK, Bond G, McGhee W, Mazariegos G, Sindhi R, et al. Immunosuppressant strategies for intestinal transplantation: a review of a. *Prog Transplant*. 2005;15(1):60-4.
163. Bond GJ, Mazariegos GV, Sindhi R, Abu-Elmagd KM, Reyes J. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal. *J Pediatr Surg*. 2005;40(1):274-9; discussion 9-80.

164. Farmer DG, McDiarmid SV, Edelstein S, Renz JF, Hisatake G, Cortina G, et al. Induction therapy with interleukin-2 receptor antagonist after intestinal. *Transplant Proc.* 2004;36(2):331-2.
165. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, Levi DM, Tryphonopoulos P, Madariaga JR, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral. *Transplantation.* 2003;75(9):1512-7.
166. Sudan DL, Kaufman S, Horslen S, Fox I, Shaw BW, Jr., Langnas A. Incidence, timing, and histologic grade of acute rejection in small bowel. *Transplant Proc.* 2000;32(6):1199.
167. Wu T, Abu-Elmagd K, Bond G, Nalesnik MA, Randhawa P, Demetris AJ. A schema for histologic grading of small intestine allograft acute rejection. *Transplantation.* 2003;75(8):1241-8.
168. Kaufman SS. Small bowel transplantation: selection criteria, operative techniques, advances. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(5):425-8.
169. Fishbein TM, Florman S, Gondolessi G, Schiano T, LeLeiko N, Tschernia A, et al. Intestinal transplantation before and after the introduction of sirolimus. *Transplantation.* 2002;73(10):1538-42.
170. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A, et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and. *Transpl Int.* 2009;22(1):96-109.
171. Monchik GJ, Russell PS. Transplantation of small bowel in the rat: technical and immunological. *Surgery.* 1971;70(5):693-702.
172. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):273-83.
173. Sigurdsson L, Reyes J, Kocoshis SA, Mazariegos G, Abu-Elmagd K, Green M. Bacteremia after intestinal transplantation in children correlates temporally. *Transplantation.* 2000;70(2):302-5.

174. Green M, Michaels MG, Webber SA, Rowe D, Reyes J. The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant. *Pediatr Transplant*. 1999;3(4):271-81.
175. Rowe DT, Qu L, Reyes J, Jabbour N, Yunis E, Putnam P, et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1612-5.
176. Green M, Bueno J, Rowe D, Mazariegos G, Qu L, Abu-Elmagd K, et al. Predictive negative value of persistent low Epstein-Barr virus viral load after. *Transplantation*. 2000;70(4):593-6.
177. O'Keefe SJ, Emerling M, Koritsky D, Martin D, Stamos J, Kandil H, et al. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1093-100.
178. Grant D, Abu-Elmagd K, Mazariegos G, Vianna R, Langnas A, Mangus R, et al. Intestinal transplant registry report: global activity and trends. *Am J Transplant*. 2015;15(1):210-9.
179. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad SSeI. Registro nacional de trasplante intestinal 2013. Disponible en: <http://www.ont.es/>.
180. Byrne TA, Cox S, Karimbakas M, Veglia LM, Bennett HM, Lautz DB, et al. Bowel rehabilitation: an alternative to long-term parenteral nutrition and intestinal transplantation for some patients with short bowel syndrome. *Transplant Proc*. 2002;34(3):887-90.
181. Fishbein TM, Schiano T, LeLeiko N, Facciuto M, Ben-Haim M, Emre S, et al. An integrated approach to intestinal failure: results of a new program with total parenteral nutrition, bowel rehabilitation, and transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(4):554-62.
182. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7):1386-95.

183. Brown CR, DiBaise JK. Intestinal rehabilitation: a management program for short-bowel syndrome. *Prog Transplant*. 2004;14(4):290-6; quiz 7-8.
184. Sudan D, DiBaise J, Torres C, Thompson J, Raynor S, Gilroy R, et al. A multidisciplinary approach to the treatment of intestinal failure. *J Gastrointest Surg*. 2005;9(2):165-76; discussion 76-7.
185. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
186. Wu G. Intestinal mucosal amino acid catabolism. *J Nutr*. 1998;128(8):1249-52.
187. Alpers DH. Is glutamine a unique fuel for small intestinal cells? *Curr Opin Gastroenterol*. 2000;16(2):155.
188. Crenn P, Matuchansky C, Messing B. Clinical and biochemical modelization of postsurgical intestinal failure in human adults. *Clin Nutr*. 1997;16(3):133-5.
189. Crenn P, Coudray-Lucas C, Cynober L, Messing B. Post-absorptive plasma citrulline concentration: a marker of intestinal failure in humans. *Transplant Proc*. 1998;30(3):2528.
190. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr*. 2008;27(3):328-39.
191. Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1566-81.
192. Craig RM, Ehrenpreis ED. D-xylose testing. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):143-50.
193. Sigalet DL, Martin GR, Meddings JB. 3-O methylglucose uptake as a marker of nutrient absorption and bowel length in pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(3):158-62.



194. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut*. 2000;46(5):701-6.
195. Messing B, Pigot F, Rongier M, Morin MC, Ndeindoum U, Rambaud JC. Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1502-8.
196. Rokkas T, Vaja S, Murphy GM, Dowling RH. Postheparin plasma diamine oxidase in health and intestinal disease. *Gastroenterology*. 1990;98(6):1493-501.
197. Sherman JR, Weinberg RB. Serum apolipoprotein A-IV and lipoprotein cholesterol in patients undergoing total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1988;95(2):394-401.
198. Thompson JS, Burnett DA, Vaughan WP. Factors affecting plasma postheparin diamine oxidase activity. *Dig Dis Sci*. 1991;36(11):1582-8.
199. Berstad A, Arslan G, Folvik G. Relationship between intestinal permeability and calprotectin concentration in gut lavage fluid. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(1):64-9.
200. Ockner RK, Manning JA. Fatty acid-binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J Clin Invest*. 1974;54(2):326-38.
201. Lieberman JM, Sacchettini J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery*. 1997;121(3):335-42.
202. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci*. 2004;77(1):89-91.
203. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*. 1996;110(2):339-43.

204. Kaufman SS, Lyden ER, Marks WH, Lieberman J, Sudan DL, Fox IF, et al. Lack of utility of intestinal fatty acid binding protein levels in predicting intestinal allograft rejection. *Transplantation*. 2001;71(8):1058-60.
205. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001;293(5528):293-7.
206. Potten CS, Booth C, Pritchard DM. The intestinal epithelial stem cell: the mucosal governor. *Int J Exp Pathol*. 1997;78(4):219-43.
207. Curis E, Nicolis I, Moinard C, Osowska S, Zerrouk N, Benazeth S, et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids*. 2005;29(3):177-205.
208. Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol*. 1981;241(6):E473-80.
209. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem*. 1974;249(16):5070-9.
210. Oehler R, Roth E. Regulative capacity of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(3):277-82.
211. Wu G, Knabe DA, Flynn NE. Synthesis of citrulline from glutamine in pig enterocytes. *Biochem J*. 1994;299 ( Pt 1):115-21.
212. Flynn NE, Wu G. An important role for endogenous synthesis of arginine in maintaining arginine homeostasis in neonatal pigs. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 2):R1149-55.
213. Wakabayashi Y, Henslee JG, Jones ME. Pyrroline-5-carboxylate synthesis from glutamate by rat intestinal mucosa. Subcellular localization and temperature stability. *J Biol Chem*. 1983;258(6):3873-82.

214. Kramer JJ, Henslee JG, Wakabayashi Y, Jones ME. Delta 1-pyrroline-5-carboxylate synthase from rat intestinal mucosa. *Methods Enzymol.* 1985;113:113-20.
215. Wakabayashi Y, Yamada E, Hasegawa T, Yamada R. Enzymological evidence for the indispensability of small intestine in the synthesis of arginine from glutamate. I. Pyrroline-5-carboxylate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 1991;291(1):1-8.
216. Wu G, Davis PK, Flynn NE, Knabe DA, Davidson JT. Endogenous synthesis of arginine plays an important role in maintaining arginine homeostasis in postweaning growing pigs. *J Nutr.* 1997;127(12):2342-9.
217. Levillain O, Hus-Citharel A, Morel F, Bankir L. Localization of arginine synthesis along rat nephron. *Am J Physiol.* 1990;259(6 Pt 2):F916-23.
218. Le Boucher J, Charret C, Coudray-Lucas C, Giboudeau J, Cynober L. Amino acid determination in biological fluids by automated ion-exchange chromatography: performance of Hitachi L-8500A. *Clin Chem.* 1997;43(8 Pt 1):1421-8.
219. Bartolomeo MP, Maisano F. Validation of a reversed-phase HPLC method for quantitative amino acid analysis. *J Biomol Tech.* 2006;17(2):131-7.
220. Jones PM, Bennett MJ. The changing face of newborn screening: diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2002;324(1-2):121-8.
221. Santarpia L, Catanzano F, Ruoppolo M, Alfonsi L, Vitale DF, Pecce R, et al. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2008;53(2):137-42.
222. Yu HC, Tuteja S, Moon JI, Kleiner GI, Conanan L, Gaynor JJ, et al. Utilization of dried blood spot citrulline level as a noninvasive method for monitoring graft function following intestinal transplantation. *Transplantation.* 2005;80(12):1729-33.

223. Cynober LA. Plasma amino acid levels with a note on membrane transport: characteristics, regulation, and metabolic significance. *Nutrition*. 2002;18(9):761-6.
224. Sandstrom P, Trulsson L, Gasslander T, Sundqvist T, von Döbeln U, Svanvik J. Serum amino acid profile in patients with acute pancreatitis. *Amino Acids*. 2008;35(1):225-31.
225. Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg*. 1991;214(5):621-6.
226. Souba W. Glutamine: Physiology, Biochemistry and Nutrition in Critical Illness (Medical Intelligence Unit). Austin: R G Landes Co; 1992.
227. Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, Wallis K, Volta U, Fiorini E, et al. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1474-82.
228. Ceballos I, Chauveau P, Guerin V, Bardet J, Parvy P, Kamoun P, et al. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 1990;188(2):101-8.
229. Weber FL, Jr., Reiser BJ. Relationship of plasma amino acids to nitrogen balance and portal-systemic encephalopathy in alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1982;27(2):103-10.
230. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*. 2002;36(5):1163-71.
231. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1496-505.

232. Rabier D, Kamoun P. Metabolism of citrulline in man. *Amino Acids*. 1995;9(4): 299-316.
233. Lepage N, McDonald N, Dallaire L, Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin Chem*. 1997;43(12):2397-402.
234. Pitkanen HT, Oja SS, Kemppainen K, Seppa JM, Mero AA. Serum amino acid concentrations in aging men and women. *Amino Acids*. 2003;24(4):413-21.
235. Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, Fangnan L, Li T, Nan L, et al. Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. *J Surg Res*. 2005;127(2):177-82.
236. Dorney SF, Ament ME, Berquist WE, Vargas JH, Hassall E. Improved survival in very short small bowel of infancy with use of long-term parenteral nutrition. *J Pediatr*. 1985;107(4):521-5.
237. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 2005;146(4):542-7.
238. Luo M, Fernandez-Estivariz C, Manatunga AK, Bazargan N, Gu LH, Jones DP, et al. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(1):1-7.
239. Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi H. Arginine becomes an essential amino acid after massive resection of rat small intestine. *J Biol Chem*. 1994;269(51):32667-71.
240. Dejong CH, Welters CF, Deutz NE, Heineman E, Soeters PB. Renal arginine metabolism in fasted rats with subacute short bowel syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(4):409-18.

241. Darmaun D, Messing B, Just B, Rongier M, Desjeux JF. Glutamine metabolism after small intestinal resection in humans. *Metabolism*. 1991;40(1):42-4.
242. Hankard R, Goulet O, Ricour C, Rongier M, Colomb V, Darmaun D. Glutamine metabolism in children with short-bowel syndrome: a stable isotope study. *Pediatr Res*. 1994;36(2):202-6.
243. Wasa M, Takagi Y, Sando K, Harada T, Okada A. Long-term outcome of short bowel syndrome in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(5 Suppl):S110-2.
244. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr*. 2010 ;29(2):235-42.
245. Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, van Leeuwen PA, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2814-9.
246. Pita AM, Wakabayashi Y, Fernandez-Bustos MA, Virgili N, Riudor E, Soler J, et al. Plasma urea-cycle-related amino acids, ammonium levels, and urinary orotic acid excretion in short-bowel patients managed with an oral diet. *Clin Nutr*. 2003;22(1):93-8.
247. Kabrt J HJ, Stastna S, Pospisilova E. Plasma citrulline concentration is a marker of small intestine failure. *Biomed Papers*; 2003. p. 146:75 (abstract).
248. Bailly-Botuha C, Colomb V, Thioulouse E, Berthe MC, Garcette K, Dubern B, et al. Plasma citrulline concentration reflects enterocyte mass in children with short bowel syndrome. *Pediatr Res*. 2009;65(5):559-63.
249. Wales PW, de Silva N, Langer JC, Fecteau A. Intermediate outcomes after serial transverse enteroplasty in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2007;42(11):1804-10.

250. Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, Zhou J, Iglesias J, Duggan C, et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):928-32.
251. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250(4):567-81.
252. Kato T, Ruiz P, Tzakis A. Exfoliative bowel rejection--a dangerous loss of integrity. *Pediatr Transplant.* 2004;8(5): 426-7.
253. Selvaggi G, Gaynor JJ, Moon J, Kato T, Thompson J, Nishida S, et al. Analysis of acute cellular rejection episodes in recipients of primary intestinal transplantation: a single center, 11-year experience. *Am J Transplant.* 2007;7(5):1249-57.
254. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med.* 2009;361(10):998-1008.
255. Ishii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J. Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2003;7(3):185-91.
256. Garau P, Orenstein SR, Neigut DA, Putnam PE, Reyes J, Tzakis AG, et al. Role of endoscopy following small intestinal transplantation in children. *Transplant Proc.* 1994;26(1):136-7.
257. Hassanein T, Schade RR, Soldevilla-Pico C, Tabasco-Minguillan J, Abu-Elmagd K, Furukawa H, et al. Endoscopy is essential for early detection of rejection in small bowel transplant recipients. *Transplant Proc.* 1994;26(3):1414-5.
258. Sigurdsson L, Reyes J, Putnam PE, del Rosario JF, Di Lorenzo C, Orenstein SR, et al. Endoscopies in pediatric small intestinal transplant recipients: five years experience. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(2):207-11.

259. Ruiz P, Weppeler D, Nishida S, Kato T, Selvaggi G, Levi D, et al. International grading scheme for acute rejection in small bowel transplantation: implementation and experience at the University of Miami. *Transplant Proc.* 2006;38(6):1683-4.
260. Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, Rabier D, Carreno MR, Gomez-Marín O, et al. Serum citrulline and rejection in small bowel transplantation: a preliminary report. *Transplantation.* 2001;72(7):1212-6.
261. Gondolessi G, Fishbein T, Chehade M, Tschernia A, Magid M, Kaufman S, et al. Serum citrulline is a potential marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc.* 2002;34(3):918-20.
262. Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, Rabier D, Carreno MR, Gomez-Marín O, et al. Serum citrulline as a marker of acute cellular rejection for intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(3): 915-7.
263. Pappas PA, A GT, Gaynor JJ, Carreno MR, Ruiz P, Huijing F, et al. An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1124-32.
264. Pappas PA, Tzakis AG, Saudubray JM, Gaynor JJ, Carreno MR, Huijing F, et al. Trends in serum citrulline and acute rejection among recipients of small bowel transplants. *Transplant Proc.* 2004;36(2):345-7.
265. Gondolessi GE, Kaufman SS, Sansaricq C, Magid MS, Raymond K, Iledan LP, et al. Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(3):414-8.
266. David AI, Gaynor JJ, Zis PP, Conanan L, Goldsmith L, Esquenazi V, et al. An association of lower serum citrulline levels within 30 days of acute rejection in patients following small intestine transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(6):1731-2.



267. Gondolessi G, Ghirardo S, Raymond K, Hoppenhauer L, Surillo D, Rumbo C, et al. The value of plasma citrulline to predict mucosal injury in intestinal allografts. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2786-90.
268. David AI, Selvaggi G, Ruiz P, Gaynor JJ, Tryphonopoulos P, Kleiner GI, et al. Blood citrulline level is an exclusionary marker for significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(9):1077-81.
269. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003;60(6):540-51.
270. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):524-34.
271. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):15-22.
272. Fagerhol MK. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet*. 2000;356(9244):1783-4.
273. Sudan D, Vargas L, Sun Y, Bok L, Dijkstra G, Langnas A. Calprotectin: a novel noninvasive marker for intestinal allograft monitoring. *Ann Surg*. 2007;246(2):311-5.
274. Cagnola H, Scaravonati R, Cabanne A, Bianchi C, Gruz F, Errea A, et al. Evaluation of calprotectin level in intestinal content as an early marker for graft rejection. *Transplant Proc*. 2010;42(1):57-61.
275. Akpinar E, Vargas J, Kato T, Smith L, Hernandez E, Selvaggi G, et al. Fecal calprotectin level measurements in small bowel allograft monitoring: a pilot study. *Transplantation*. 2008;85(9):1281-6.

276. Mercer DF. Hot topics in postsmall bowel transplantation: noninvasive graft monitoring including stool calprotectin and plasma citrulline. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(3):316-22.
277. McDiarmid SV, Farmer DG, Kuniyoshi JS, Robert M, Khadavi A, Shaked A, et al. Perforin and granzyme B. Cytolytic proteins up-regulated during rejection of rat small intestine allografts. *Transplantation*. 1995;59(5):762-6.
278. Clement MV, Haddad P, Soulie A, Benvenuti C, Lichtenheld MG, Podack ER, et al. Perforin and granzyme B as markers for acute rejection in heart transplantation. *Int Immunol*. 1991;3(11):1175-81.
279. Ogura Y, Martinez OM, Villanueva JC, Tait JF, Strauss HW, Higgins JP, et al. Apoptosis and allograft rejection in the absence of CD8+ T cells. *Transplantation*. 2001;71(12):1827-34.
280. Sabek O, Dorak MT, Kotb M, Gaber AO, Gaber L. Quantitative detection of T-cell activation markers by real-time PCR in renal transplant rejection and correlation with histopathologic evaluation. *Transplantation*. 2002;74(5):701-7.
281. Li B, Hartono C, Ding R, Sharma VK, Ramaswamy R, Qian B, et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med*. 2001;344(13):947-54.
282. Netto MV, Fonseca BA, Dantas M, Saber LT, Castro MC, Ferraz AS. Granzyme B, FAS-ligand and perforin expression during acute cellular rejection episodes after kidney transplantation: comparison between blood and renal aspirates. *Transplant Proc*. 2002;34(2):476-8.
283. Dugre FJ, Gaudreau S, Belles-Isles M, Houde I, Roy R. Cytokine and cytotoxic molecule gene expression determined in peripheral blood mononuclear cells in the diagnosis of acute renal rejection. *Transplantation*. 2000;70(7):1074-80.

284. Conti F, Frappier J, Dharancy S, Chereau C, Houssin D, Weill B, et al. Interleukin-15 production during liver allograft rejection in humans. *Transplantation*. 2003;76(1):210-6.
285. Warle MC, Metselaar HJ, Hop WC, Tilanus HW. Cytokine gene polymorphisms and acute liver graft rejection: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2005;11(1):19-26.
286. Fahmy NM, Yamani MH, Starling RC, Ratliff NB, Young JB, McCarthy PM, et al. Chemokine and chemokine receptor gene expression indicates acute rejection of human cardiac transplants. *Transplantation*. 2003;75(1):72-8.
287. D'Errico A, Corti B, Pinna AD, Altimari A, Gruppioni E, Gabusi E, et al. Granzyme B and perforin as predictive markers for acute rejection in human intestinal transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(8):3061-5.
288. Corti B, Altimari A, Gabusi E, Pinna AD, Lauro A, Morselli-Labate AM, et al. Potential of real-time PCR assessment of granzyme B and perforin up-regulation for rejection monitoring in intestinal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(10):4467-71.
289. Corti B, Altimari A, Gabusi E, Pinna AD, Gruppioni E, Lauro A, et al. Two years' experience of acute rejection monitoring of intestinal transplant recipients by real-time PCR assessment of granzyme B and perforin up-regulation: considerations on diagnostic accuracy. *Transplant Proc*. 2006;38(6):1726-7.
290. Altimari A, Gruppioni E, Capizzi E, Bagni A, Corti B, Fiorentino M, et al. Blood monitoring of granzyme B and perforin expression after intestinal transplantation: considerations on clinical relevance. *Transplantation*. 2008;85(12):1778-83.
291. Haghighi KS, Sharif K, Gupte G, Mirza DF, Mayer AD, Carroll D, et al. Is serum gentamicin level a good predictor of graft injury in intestinal transplantation? *Transplant Proc*. 2006;38(6):1733-4.

292. Miyagi K, Kiyochi H, Honda K, Ito H, Suzuki Y, Kobayashi N. Changes in the composition of serum bile acid as a predictor of small bowel allograft rejection in rats. *Transplantation*. 2001;71(4):565-9.
293. Yandza T, Gerhardt MF, Saint-Paul MC, Braud V, Gugenheim J, Hebuterne X. Significance of serum bile acids in small bowel allograft rejection in pigs. *Transplantation*. 2009;87(1):24-8.
294. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
295. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1210-9.
296. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
297. Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(2):273-93.
298. Ioannou HP, Fotoulaki M, Pavlitou A, Efstratiou I, Augoustides-Savvopoulou P. Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):245-9.
299. Monkemuller KE, Call SA, Lazenby AJ, Wilcox CM. Declining prevalence of opportunistic gastrointestinal disease in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(2):457-62.
300. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):17-26.

301. Monkemuller KE, Lazenby AJ, Lee DH, Loudon R, Wilcox CM. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):230-4.
302. Kotler DP. Gastrointestinal manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Adv Intern Med*. 1995;40:197-242.
303. Crenn P, De Truchis P, Neveux N, Galperine T, Cynober L, Melchior JC. Plasma citrulline is a biomarker of enterocyte mass and an indicator of parenteral nutrition in HIV-infected patients. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):587-94.
304. Richter KK, Langberg CW, Sung CC, Hauer-Jensen M. Increased transforming growth factor beta (TGF-beta) immunoreactivity is independently associated with chronic injury in both consequential and primary radiation enteropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(1):187-95.
305. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-9.
306. Fraser R, Frisby C, Schirmer M, Blackshaw A, Langman J, Yeoh E, et al. Effects of fractionated abdominal irradiation on small intestinal motility--studies in a novel in vitro animal model. *Acta Oncol*. 1997;36(7):705-10.
307. Keefe DM, Brealey J, Goland GJ, Cummins AG. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut*. 2000;47(5):632-7.
308. Johansson JE, Ekman T. Gastro-intestinal toxicity related to bone marrow transplantation: disruption of the intestinal barrier precedes clinical findings. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(9):921-5.
309. Blijlevens NM, van't Land B, Donnelly JP, M'Rabet L, de Pauw BE. Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy. *Support Care Cancer*. 2004;12(4):227-33.

310. Johansson JE, Ekman T. Gut mucosa barrier preservation by orally administered IgA-IgG to patients undergoing bone marrow transplantation: a randomised pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(1):35-9.
311. Lutgens LC, Deutz N, Granzier-Peeters M, Beets-Tan R, De Ruyscher D, Gueulette J, et al. Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):275-85.
312. Lutgens LC, Deutz NE, Gueulette J, Cleutjens JP, Berger MP, Wouters BG, et al. Citrulline: a physiologic marker enabling quantitation and monitoring of epithelial radiation-induced small bowel damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):1067-74.
313. Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE, Donnelly JP, Lambin P, de Pauw BE. Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer*. 2005;103(1):191-9.
314. Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV, Donnelly JP. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(3):193-6.
315. Becciolini A, Cremonini D, Fabbria D, Balzi M. Cell proliferation and differentiation in the small intestine after irradiation with multiple fractions. *Acta Radiol Oncol*. 1986;25(1):51-6.
316. van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, Koetse HA, Stellaard F, Kamps WA, et al. Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1188-94.
317. Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG. Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):962-73.

318. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, Lofberg R, Ulfgren AK, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1219-22.
319. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med*. 2011;37(6):911-7.
320. Utz PJ, Gensler TJ, Anderson P. Death, autoantigen modifications, and tolerance. *Arthritis Res*. 2000;2(2):101-14.
321. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol*. 1999;162(1):585-94.
322. Ishida-Yamamoto A, Senshu T, Takahashi H, Akiyama K, Nomura K, Iizuka H. Decreased deiminated keratin K1 in psoriatic hyperproliferative epidermis. *J Invest Dermatol*. 2000;114(4):701-5.
323. Moscarello MA, Pritzker L, Mastronardi FG, Wood DD. Peptidylarginine deiminase: a candidate factor in demyelinating disease. *J Neurochem*. 2002;81(2):335-43.
324. Nicholas AP, Sambandam T, Echols JD, Tourtellotte WW. Increased citrullinated glial fibrillary acidic protein in secondary progressive multiple sclerosis. *J Comp Neurol*. 2004;473(1):128-36.
325. Szekanecz Z, Soos L, Szabo Z, Fekete A, Kapitany A, Vegvari A, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34(1):26-31.
326. Panchagnula R, Rajiv SR, Prakash J, Chandrashekara S, Suresh KP. Role of anticyclic citrullinated peptide in the diagnosis of early rheumatoid factor-negative suspected rheumatoid arthritis: is it worthwhile to order the test? *J Clin Rheumatol*. 2006;12(4):172-5.

327. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2005;175(9):5575-80.
328. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):860-6.
329. Hartman WJ, Torre PM, Prior RL. Dietary citrulline but not ornithine counteracts dietary arginine deficiency in rats by increasing splanchnic release of citrulline. *J Nutr*. 1994;124(10):1950-60.
330. Osowska S, Moinard C, Neveux N, Loi C, Cynober L. Citrulline increases arginine pools and restores nitrogen balance after massive intestinal resection. *Gut*. 2004;53(12):1781-6.
331. Osowska S, Neveux N, Nakib S, Lasserre V, Cynober L, Moinard C. Impairment of arginine metabolism in rats after massive intestinal resection: effect of parenteral nutrition supplemented with citrulline compared with arginine. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(5):159-66.
332. Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, et al. Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(3):E582-6.
333. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):365-85.
334. Waugh WH, Daeschner CW, 3rd, Files BA, McConnell ME, Strandjord SE. Oral citrulline as arginine precursor may be beneficial in sickle cell disease: early phase two results. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(10):363-71.



335. Bansal V, Rodriguez P, Wu G, Eichler DC, Zabaleta J, Taheri F, et al. Citrulline can preserve proliferation and prevent the loss of CD3 zeta chain under conditions of low arginine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(6):423-30.
336. Norris KA, Schrimpf JE, Flynn JL, Morris SM, Jr. Enhancement of macrophage microbicidal activity: supplemental arginine and citrulline augment nitric oxide production in murine peritoneal macrophages and promote intracellular killing of *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun.* 1995;63(7):2793-6.
337. Zheng C, Lin J. [The role of L-arginine and L-citrulline in activated macrophage against *Toxoplasma gondii* infection in vitro]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 1998;16(5):326-30.
338. Smith HA, Canter JA, Christian KG, Drinkwater DC, Scholl FG, Christman BW, et al. Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(1):58-65.
339. Awrich AE, Stackhouse WJ, Cantrell JE, Patterson JH, Rudman D. Hyperdibasicaminoaciduria, hyperammonemia, and growth retardation: Treatment with arginine, lysine, and citrulline. *J Pediatr.* 1975;87(5):731-8.
340. Stephens JR, Levy RH. Effects of valproate and citrulline on ammonium-induced encephalopathy. *Epilepsia.* 1994;35(1):164-71.
341. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl.* 2003;9(7):748-53.
342. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, David AI, Bussotti A, et al. Intestinal and multivisceral transplantation in children. *Ann Surg.* 2006;243(6):756-64; discussion 64-6.
343. Giovanelli M, Gupte GL, McKiernan P, Pocock P, Beath SV, Lloyd C, et al. Impact of change in the United Kingdom pediatric donor organ allocation policy for intestinal transplantation. *Transplantation.* 2009;87(11):1695-9.

344. Ramos E. Resultados y complicaciones del trasplante intestinal del niño [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina; 2014.
345. Fujimoto Y, Uemoto S, Egawa H, Fujita S, Kiuchi T, Hayashi M, et al. Living-related small bowel transplantation: two case reports. *Transplant Proc.* 2000;32(6):1238.
346. Wasa M, Takagi Y, Sando K, Harada T, Okada A. Intestinal adaptation in pediatric patients with short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9(4):207-9.